

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н. Д. ЗЕЛИНСКОГО
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи



БОБРОВСКИЙ СЕРГЕЙ ИГОРЕВИЧ

**МУЛЬТИКОМПОНЕНТНЫЕ ТРАНСФОРМАЦИИ САЛИЦИЛОВЫХ
АЛЬДЕГИДОВ И С-Н КИСЛОТ**

02.00.03 - Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научный руководитель:

Д.х.н., проф., ведущий научный сотрудник

ЭЛИНСОН МИХАИЛ НИКОЛАЕВИЧ

Москва 2018

Оглавление

Введение	5
Глава 1. Каскадные и мультикомпонентные реакции салициловых альдегидов и С-Н кислот	
(Литературный обзор)	9
1.1 Каскадные и мультикомпонентные реакции салициловых альдегидов и С-Н кислот в классическом органическом синтезе	
1.1.1 Каскадные реакции салициловых альдегидов и С-Н кислот, катализируемые основанием	11
1.1.2 Каскадные реакции салициловых альдегидов и С-Н кислот, катализируемые другими типами катализаторов	17
1.1.3 Мультикомпонентные реакции салициловых альдегидов и С-Н кислот, катализируемые основанием	27
1.1.4 Мультикомпонентные реакции салициловых альдегидов и С-Н кислот, катализируемые другими типами катализаторов	34
1.2 Электрохимически инициированные каскадные и мультикомпонентные реакции салициловых альдегидов и С-Н кислот	
1.2.1 Электрохимически инициированные каскадные реакции салициловых альдегидов и С-Н кислот	39
1.2.2 Электрохимически инициированные мультикомпонентные реакции салициловых альдегидов и С-Н кислот	42
Заключение	46
Глава 2. Мультикомпонентные трансформации салициловых альдегидов и С-Н кислот	
(Обсуждение результатов)	48
2.1 Мультикомпонентные трансформации салициловых альдегидов и С-Н кислот в замещенные 2-амино-4<i>H</i>-хромены	

2.1.1	Мультикомпонентная трансформация салициловых альдегидов, малононитрила и 4-гидрокси-6-метил-2 <i>H</i> -пиран-2-она в 2-амино-4-(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2 <i>H</i> -пиран-3-ил)-4 <i>H</i> -хромен-3-карбонитрилы.....	50
2.1.2	Псевдо-четырёхкомпонентная трансформация салициловых альдегидов, циклических кетонов и 2-х эквивалентов малононитрила в 4-[2-(дицианометилден)циклические или гетероциклические]-2-амино-4 <i>H</i> -хромены	59
2.1.3	Псевдо-четырёхкомпонентная трансформация изатинов, циклических кетонов и 2-х эквивалентов малононитрила в спиро[индол-3,1'-нафталин]-2',2',4'-трикарбонитрилы.....	65
2.2	Мультикомпонентные трансформации салициловых альдегидов и С-Н кислот в 4<i>H</i>-пирано[3,2-<i>c</i>]хинолины	
2.2.1	Мультикомпонентная трансформация салициловых альдегидов, малононитрила и 4-гидрокси-1-метилхинолин-2(1 <i>H</i>)-она в 2-амино-5,6-дигидро-(2-гидроксифенил)-6-метил-5-оксо-4 <i>H</i> -пирано[3,2- <i>c</i>]хинолин-3-карбонитрилы	74
	Глава 3. Экспериментальная часть	83
3.1	Мультикомпонентные трансформации салициловых альдегидов и С-Н кислот в 2-амино-4<i>H</i>-хромены	
3.1.1	Мультикомпонентная трансформация салициловых альдегидов, малононитрила и 4-гидрокси-6-метил-2 <i>H</i> -пиран-2-она в 2-амино-4-(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2 <i>H</i> -пиран-3-ил)-4 <i>H</i> -хромен-3-карбонитрилы	84
3.1.2	Псевдо-четырёхкомпонентная трансформация салициловых альдегидов, циклических кетонов и 2-х эквивалентов малононитрила в 4-[2-(дицианометилден)циклические или гетероциклические]-2-амино-4 <i>H</i> -хромены	88

3.1.3 Псевдо-четырёхкомпонентная трансформация изатинов, циклических кетонов и 2-х эквивалентов малононитрила в спиро[индол-3,1'-нафталин]-2',2',4'-трикарбонитрилы.....	95
3.2 Мультикомпонентные трансформации салициловых альдегидов и С-Н кислот в 4<i>H</i>-пирано[3,2-<i>c</i>]хинолины	
3.2.1 Мультикомпонентная трансформация салициловых альдегидов, малононитрила и 4-гидрокси-1-метилхинолин-2(1 <i>H</i>)-она в 2-амино-5,6-дигидро-(2-гидроксифенил)-6-метил-5-оксо-4 <i>H</i> -пирано[3,2- <i>c</i>]хинолин-3-карбонитрилы	105
Выводы	110
Список литературы	112

Введение

Актуальность работы. Мультикомпонентные реакции прочно заняли свое место в ряду современных экологически безопасных, технологичных и ресурсосберегающих методов органического синтеза [1]. Их роль, принимая во внимание преимущества перед классическим органическим синтезом с точки зрения экологии, в будущем должна возрасти в еще большей степени [2].

Отличительная особенность таких реакций заключается в том, что в смеси 3-х и более компонентов происходит строго последовательное взаимодействие между реагентами: первоначально одно вещество реагирует с другим, а затем полученный интермедиат вступает в реакцию с третьим компонентом и т.д. При этом выходы целевых соединений обычно высоки (более 80%). Учитывая, что полученные соединения обычно просто отфильтровываются и высушиваются, данный вид превращений представляет наибольший интерес для практики, с точки зрения экологии, а также экономии ресурсов и времени [2].

Одним из наиболее интенсивно развивающихся современных направлений органического синтеза являются “solvent-free” и “on-water” каскадные и мультикомпонентные реакции [3,4]. Это новое перспективное направление исследований, которое в последние годы привлекает все больший интерес химиков-органиков.

Салициловые альдегиды широко применяются в органическом синтезе [5]. Так, салициловый альдегид является исходным соединением в производстве кумарина, промежуточным продуктом в синтезе различных красителей и инсектицидов [6]. Салициловые альдегиды вступают в конденсацию Кневенагеля с соединениями, содержащими активные метиленовые группы и образуют циклические интермедиаты, используемые в

синтезе биологически активных соединений, например, 2-амино-4*H*-хроменов [7-10].

Различные превращения С-Н кислот являются важным разделом в арсенале средств современной синтетической органической химии. Так, анионы С-Н кислот конденсируются с карбонильными соединениями с образованием активированных олефинов – прекурсоров природных и биологически активных соединений [11,12].

Цель работы. Данная диссертационная работа посвящена детальному исследованию мультикомпонентных трансформаций салициловых альдегидов и С-Н кислот, катализируемых основаниями.

Научная новизна работы. Предложены и осуществлены «on-solvent» процессы проведения мультикомпонентных реакций салициловых альдегидов и различных С-Н кислот в мягких условиях. Проведено систематическое исследование мультикомпонентных реакций салициловых альдегидов и С-Н кислот в присутствии спирта с использованием основных катализаторов.

Обнаружена мультикомпонентная трансформация салициловых альдегидов, малонитрила и 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она в неизвестные ранее 2-амино-4-(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2*H*-пиран-3-ил)-4*H*-хромен-3-карбонитрилы. Осуществлена псевдо-четырёхкомпонентная трансформация салициловых альдегидов, циклических кетонов и 2-х молекул малонитрила в неизвестные ранее 4-[2-(дицианометилен)циклические или гетероциклические]-2-амино-4*H*-хромены с высокими выходами. Проведена псевдо-четырёхкомпонентная трансформация изатинов, циклических кетонов и 2-х молекул малонитрила в неизвестные ранее спиро[индол-3,1'-нафталин]-2',2',4'-трикарбонитрилы. Реализована быстрая (3 мин) и эффективная мультикомпонентная трансформация салициловых альдегидов, малонитрила и 4-гидрокси-1-метилхинолин-2(1*H*)-она в неизвестные ранее пирано[3,2-*c*]хи-нолины с высокими выходами.

Практическая ценность работы. Практическая значимость проведенных исследований заключается в разработке новых “on-solvent” методов получения из простых соединений (салициловых альдегидов и С-Н кислот) бициклических гетероциклических систем, активно взаимодействующих с биологическими рецепторами, проявляющих фармакологические свойства и широко известных как “privileged medicinal scaffolds”.

Данная диссертационная работа посвящена мультикомпонентным реакциям салициловых альдегидов и С-Н кислот.

Диссертационная работа состоит из трех глав:

1. Литературного обзора, в котором проведена систематизация данных как по каскадным и мультикомпонентным реакциям салициловых альдегидов и С-Н кислот с использованием как методов классической органической химии, так и электрохимически инициированных процессов.

2. Обсуждения полученных результатов, в котором детально описаны проведенные исследования по мультикомпонентным трансформациям салициловых альдегидов и С-Н кислот.

3. Экспериментальной части.

Степень достоверности обеспечивается тем, что экспериментальные работы и спектральные исследования синтезированных соединений выполнены на современном сертифицированном оборудовании, обеспечивающем получение надежных данных. Состав и структура соединений, обсуждаемых в диссертационной работе, подтверждены данными ЯМР ^1H , ^{13}C , а также ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии (в том числе высокого разрешения). Используются современные системы сбора и обработки научно-технической информации: электронные базы данных Reaxys (Elsevier), SciFinder (Chemical Abstracts Service) и Web of Science (Thomson Reuters), а также полные тексты статей и книг.

Личный вклад автора состоит в поиске, анализе и обобщении научной информации по каскадным и мультикомпонентным реакциям альдегидов и С-Н кислот, инициирование которых осуществляется с помощью методов классической органической химии. Соискатель самостоятельно выполнял описанные в диссертации химические эксперименты, а также самостоятельно выделял и очищал конечные соединения. Диссертант участвовал в установлении строения полученных соединений с помощью физико-химических и спектральных методов анализа, обрабатывал и интерпретировал полученные результаты (физико-химические исследования выполнены в результате совместных исследований с сотрудниками ФГБУН ИОХ РАН в Лаборатории ядерного магнитного резонанса №30). Соискатель также осуществлял апробацию работ на конференциях и выполнял подготовку публикаций по выполненным исследованиям.

Апробация работы и публикации. Материалы диссертации докладывались на II Российской конференции по медицинской химии “MedChem-2015” (Новосибирск, 2015 г), а также на кластере конференций по органической химии “ОргХим-2016”, (Санкт-Петербург (пос. Репино), 2016 г). По материалам диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе статей – 4, тезисов – 4.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 125 страницах машинописного текста и состоит из 6 разделов: введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Диссертация содержит 125 страниц, 16 таблиц, 50 схем и 4 рисунка; список литературы включает 109 наименований.

Глава 1. Каскадные и мультикомпонентные реакции салициловых альдегидов и С-Н кислот

(литературный обзор)

Разработка новых синтетических методов, позволяющих получать целевые соединения с меньшими затратами и меньшей нагрузкой на окружающую среду, является важной задачей современной органической, медицинской и комбинаторной химии[1].

Одним из наиболее эффективных методов решения данной задачи является разработка каскадных и мультикомпонентных реакций с участием альдегидов и С-Н кислот [5]. Преимуществом этого подхода является последовательное образование нескольких связей и усложнение структуры соединения в одной “one-pot” трансформации. Все большее значение в современной органической химии каскадные и мультикомпонентные реакции приобретают не только из-за высокой эффективности и малой трудоемкости, но и вследствие возрастающего значения экологически безопасных и ресурсосберегающих методов органического синтеза. За счет минимизации отходов, уменьшения количества требуемых растворителей, реагентов и сокращения числа стадий обеспечивается экономичность и экологичность реакций этого типа [2].

Согласно CRC библиотеке природных соединений [13], 90% индивидуальных молекул содержат карбоциклический или гетероциклический фрагмент. Таким образом, реакции, начинающиеся с образования новой С-С связи и заканчивающиеся построением сложных би-

и трициклических систем, имеют важное значение в современной органической и биоорганической химии [13].

Настоящий обзор посвящен систематизации и обобщению данных о каскадных и мультикомпонентных реакциях салициловых альдегидов и С-Н кислот с использованием как методов классической органической химии, так и электрохимических методов.

1.1 Каскадные и мультикомпонентные реакции салициловых альдегидов и С-Н кислот в классическом органическом синтезе

Разработка мультикомпонентных реакций оказала существенное влияние на развитие современного органического синтеза. Эти методы позволяют в мягких условиях генерировать широкий круг различных типов соединений. Преимущества такой генерации также связаны с экологичностью процессов этого типа [2].

В данном разделе литературного обзора рассмотрены как каскадные реакции салициловых альдегидов и С-Н кислот, так и их мультикомпонентные превращения.

1.1.1. Каскадные реакции салициловых альдегидов и C-H кислот, катализируемые основаниями

Взаимодействие салицилового альдегида и 2-х эквивалентов малононитрила в присутствии основания было реализовано в нескольких вариантах (Схема 1, Таблица 1) [14-17].

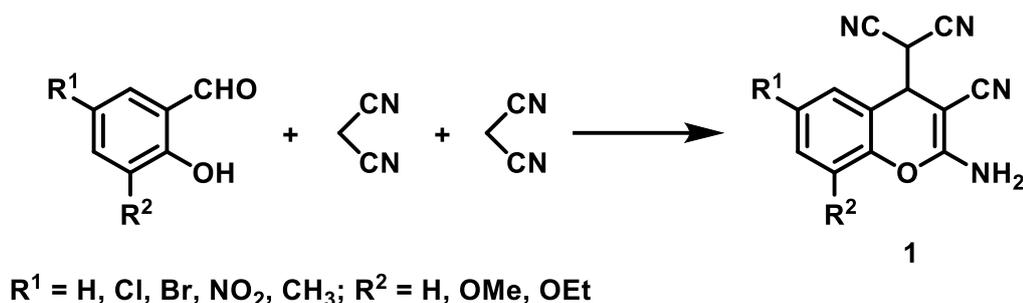


Схема 1

Таблица 1. Каскадная трансформация салициловых альдегидов и малононитрила в 2-амино-4H-хромены **1** под действием оснований.

Основной катализатор	Растворитель	Время реакции	Выход, %	Ссылка
Al ₂ O ₃	–	30 мин	64-68	[14]
NaHCO ₃ /NEt ₃	CH ₂ Cl ₂	0.5-11 ч	73-91	[15]
Et ₂ NH	EtOH	2.5-3 ч	90-98	[16]
KF	–	10 мин	94-99	[17]

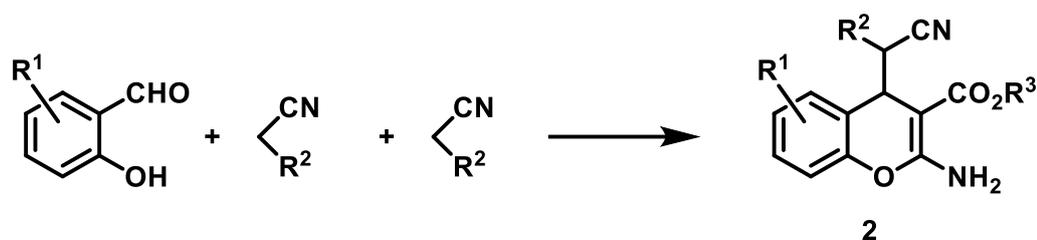
Первый каскадный синтез 2-амино-4H-хроменовых систем был осуществлен в 1984 году с использованием основного оксида алюминия как катализатора (Схема 1) [14]. Время реакции – 30 мин, но выходы конечных соединений составили всего лишь 64-68% (только в одном случае при использовании ванилина выход **1** составил 84%).

В 2008 году в качестве основания использовали гидрокарбонат натрия или триэтиламин, но при этом в ряде случаев продолжительность реакций составила 11 ч [15]. Очень хороший выход (91%) 2-амино-4*H*-хромена **1** был достигнут только при использовании салицилового альдегида. В остальных же случаях при использовании замещенных салициловых альдегидов выход 2-амино-4*H*-хроменов **1** не превышал 75%. Также следует отметить, что в работах [14, 15] были использованы большие количества катализаторов: 150 мольных % [14] и 50-60 мольных % [15].

В 2013 году в качестве основания использовали диэтиламин (Схема 1) [16]. Выход 2-амино-4*H*-хроменов **1** в данном случае составил 90-98%, а время реакции – 2,5-3 ч. Однако в данной публикации отсутствуют данные о температуре плавления конечных соединений, что не позволяет оценить чистоту полученных 2-амино-4*H*-хроменов.

В нашей исследовательской группе в 2013 году была осуществлена каскадная “solvent-free” трансформация салициловых альдегидов и малонитрила при использовании фторида калия как катализатора (Схема 1) [17]. Выход соединений **1** составил 94-98%, реакцию проводили без растворителя, при растирании веществ в ступке в течение 10 мин. Также следует отметить, что для осуществления данной трансформации был использован всего лишь 1 мольный % KF.

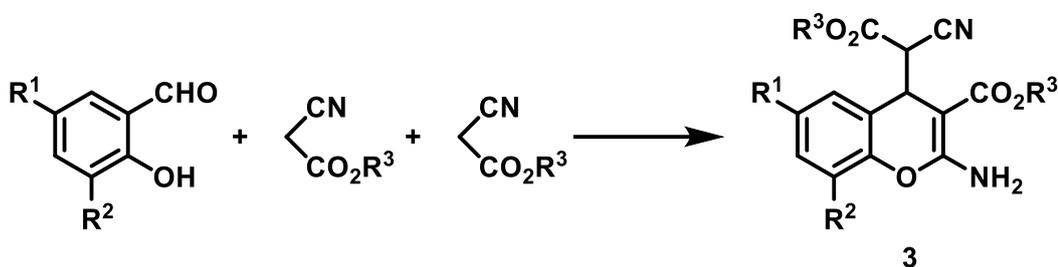
В 2015 году была проведена каскадная трансформация салицилового альдегида и 2-х молекул малонитрила в этаноле при комнатной температуре в присутствии молекулярного комплекса *N*-метилпиперидина с 2,4-динитрофенолом в качестве катализатора (Схема 2). Выход соединений **2** составил 95-97%, время реакции – 7 мин [18].



$R^1 = \text{H}, 3\text{-OEt}, 5\text{-Br}, 5\text{-NO}_2$
 $R^2 = \text{CN}, \text{CO}_2\text{Et};$

Схема 2

В отличие от малононитрила, реакции салициловых альдегидов с эфирами циануксусной кислоты в присутствии оснований изучены в значительно меньшей степени (Схема 3, Таблица 2).



$R^1 = \text{H}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{OMe}, \text{NO}_2, \text{CH}_3; R^2 = \text{H}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{OMe},$
 2-гидрокси-1-нафталальдегид;
 $R^3 = \text{OMe}, \text{OEt}$

Схема 3

Таблица 2. Катализируемая основаниями каскадная трансформация салициловых альдегидов и циануксусных эфиров в 2-амино-4*H*-хромены **3**.

Основной катализатор	Растворитель	Время реакции, ч	Выход, %	Ссылка
NH_4OAc	MeOH, EtOH	2	76-81	[19]
Al_2O_3	—	0.5-1	57-75	[14]
Et_2NH	EtOH	2.5-3	90-98	[16]

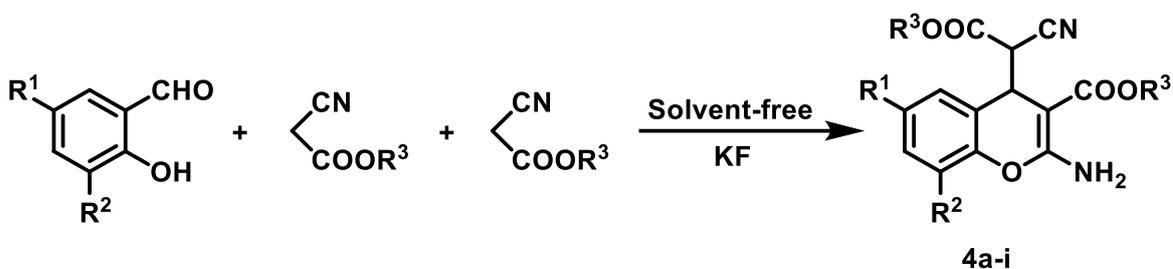
Первый каскадный синтез 2-амино-4*H*-хроменовых систем **3** был осуществлен в 1977 году с использованием ацетата аммония в качестве

основания (Схема 3) [19]. Однако в данном случае катализ NH_4OAc требует тщательного температурного контроля – 5-10°C для достижения селективности реакции. Выходы 2-амино-4*H*-хроменов **3** составляют 76-81%, для очистки конечных соединений необходима дополнительная перекристаллизация.

Позднее, в 1984 году, для катализа каскадной реакции салициловых альдегидов и цианоксусных эфиров был использован основной Al_2O_3 (Схема 3) [14], однако и в этом случае выход соединений **3** составил всего лишь 54-75%. В этих 2-х работах [14, 19] использовалось большое количество катализатора: 150 мольных % [14] и 100-200 мольных % [19].

В 2013 году для реакции салициловых альдегидов и этилового эфира циануксусной кислоты в качестве основания применили диэтиламин с использованием этанола в качестве растворителя (Схема 3) [16]. 2-Амино-4*H*-хромены **3** были получены с выходами 92-96%, а время реакции составило 1,5-2 ч. Однако в этой работе не приведены данные о температуре плавления конечных соединений, что не позволяет оценить чистоту полученных 2-амино-4*H*-хроменов **3**.

В 2014 году в нашей исследовательской группе была осуществлена каскадная “solvent-free” трансформация салициловых альдегидов и метилового/этилового эфиров циануксусной кислоты при использовании фторида калия в качестве катализатора (Схема 4) [20]. Данная реакция была реализована двумя способами: при перемешивании реагентов в течение 30 мин при комнатной температуре (Метод А), а также при растирании в ступке в течение 15 мин при комнатной температуре (Метод Б). Выходы конечных соединений составили 90-98% в первом случае и 88-97% во втором.



a: $R^1 = R^2 = H, R^3 = Me$; b: $R^1 = R^2 = H, R^3 = Et$; c: $R^1 = Me, R^2 = H, R^3 = Et$;
 d: $R^1 = H, R^2 = MeO, R^3 = Me$; e: $R^1 = H, R^2 = MeO, R^3 = Et$; f: $R^1 = H, R^2 = EtO, R^3 = Me$;
 g: $R^1 = Cl, R^2 = H, R^3 = Me$; h: $R^1 = Br, R^2 = H, R^3 = Me$; i: $R^1 = Br, R^2 = H, R^3 = Et$;
 k: $R^1 = NO_2, R^2 = H, R^3 = Me$; l: $R^1 = NO_2, R^2 = H, R^3 = Et$;

Схема 4

По сравнению с алифатическими С-Н кислотами, реакции салициловых альдегидов с циклическими С-Н кислотами исследованы в значительно меньшей степени.

В 1982 году была проведена каскадная трансформация салицилового альдегида и 2-х молекул *N,N*-диметилбарбитуровой кислоты (Схема 5) [21]. Реакция проводилась в этаноле при кипячении в присутствии пиперидина в качестве катализатора. Выход конечного соединения **5** составил 43%, время реакции – 5 ч.

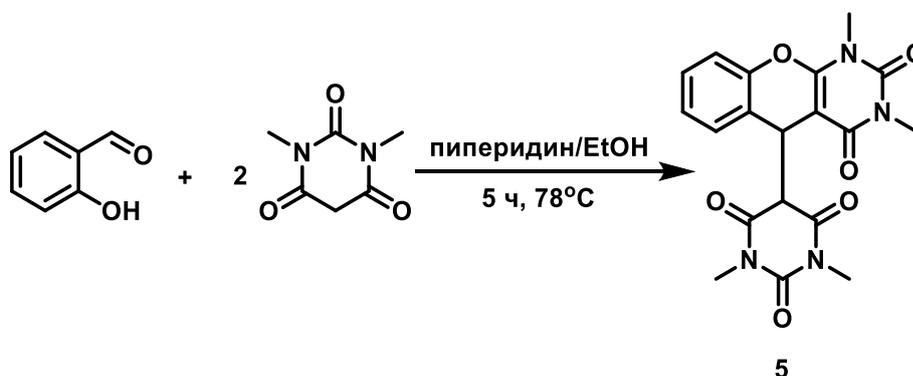


Схема 5

В 1996 году была проведена каскадная трансформация салицилового альдегида и 2-гидроксибензальдегида с 2-мя молекулами димедона (Схема 6) [22]. Реакция протекает в изопропиловом спирте в присутствии пиперидина в качестве основного катализатора при нагревании, время реакции – 20 мин. Выходы целевых соединений составили 93% (**6a**) и 85% (**6b**) соответственно.

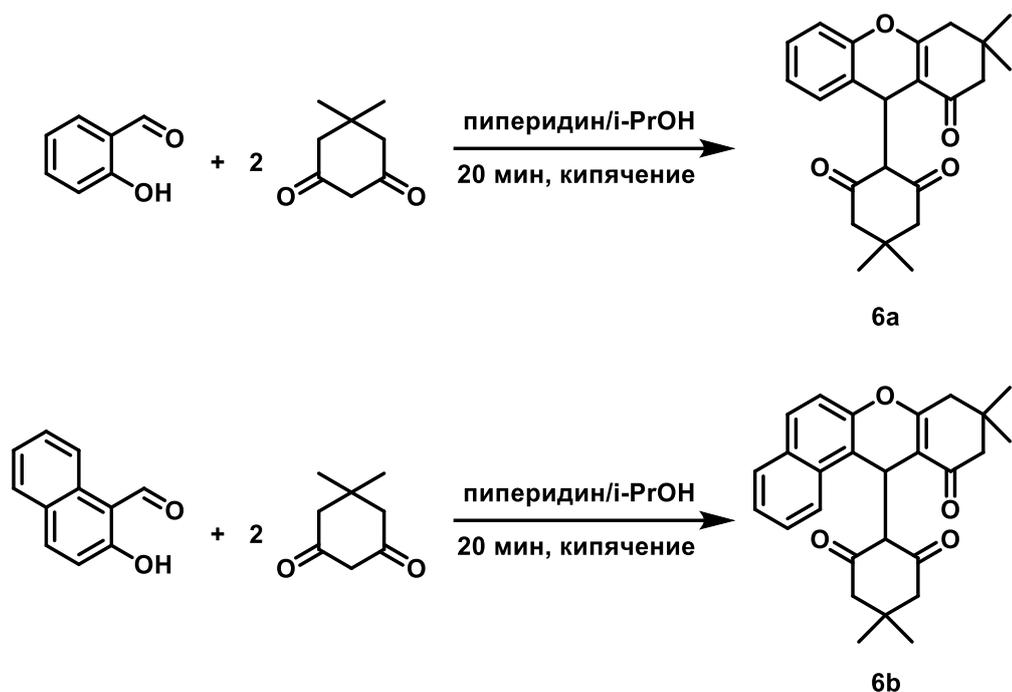


Схема 6

Позднее, в 2015 году была реализована каскадная трансформация салициловых альдегидов и 2-х молекул димедона в этаноле (Схема 7) [23]. Реакция протекает за 3 мин при кипячении без катализатора, выходы конечных соединений **6a-g** составили 85-95%.

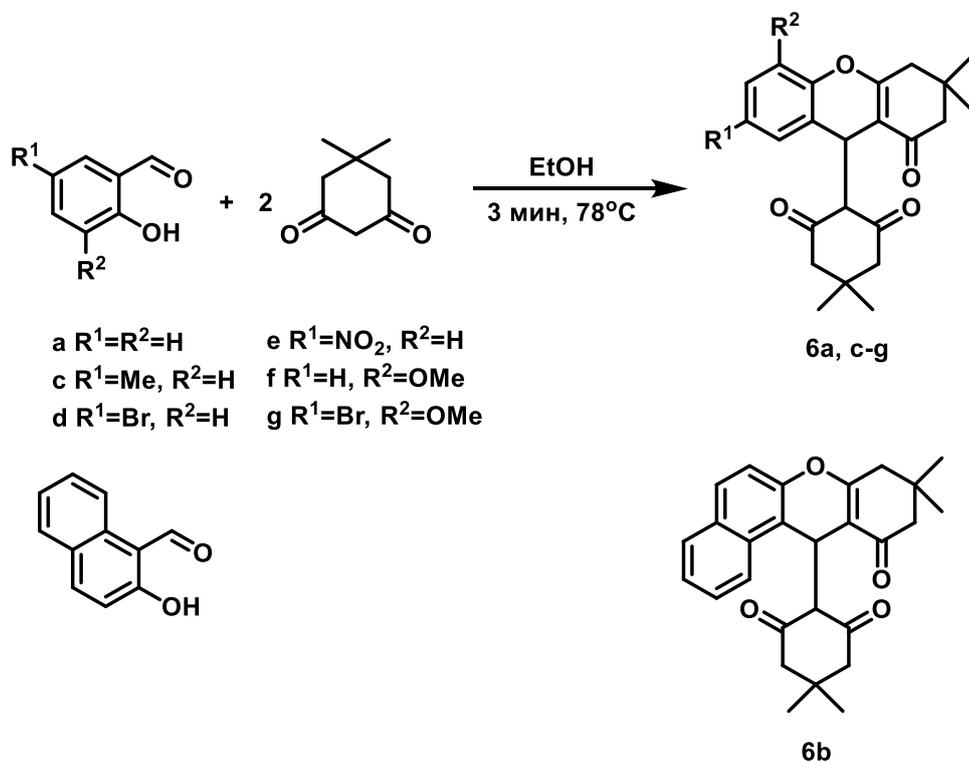


Схема 7

1.1.2. Каскадные реакции салициловых альдегидов и C-H кислот, катализируемые другими типами катализаторов

В 1995 году, в качестве катализатора для каскадной реакции салициловых альдегидов и малонитрила была использована смесь пиридина и уксусной кислоты (Схема 8). Соединения **7** получены с выходами 89-90%, однако время проведения данного процесса составляло 24 ч [24]. Также следует отметить, что в данной работе описано лишь два примера получения 2-амино-4*H*-хроменов **7**.

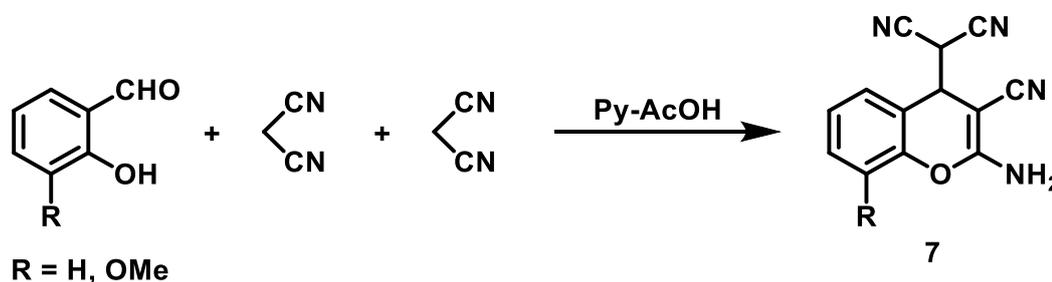
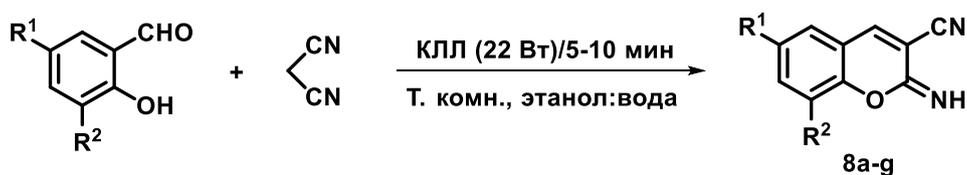
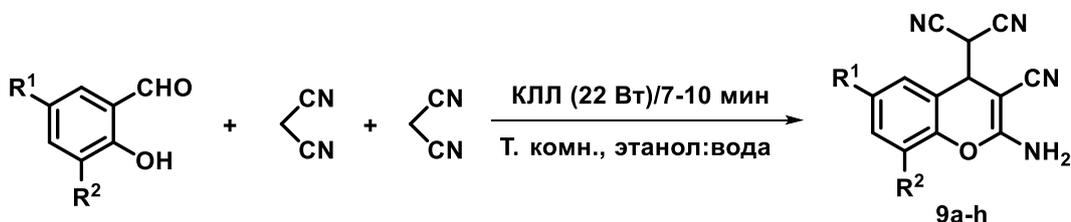


Схема 8

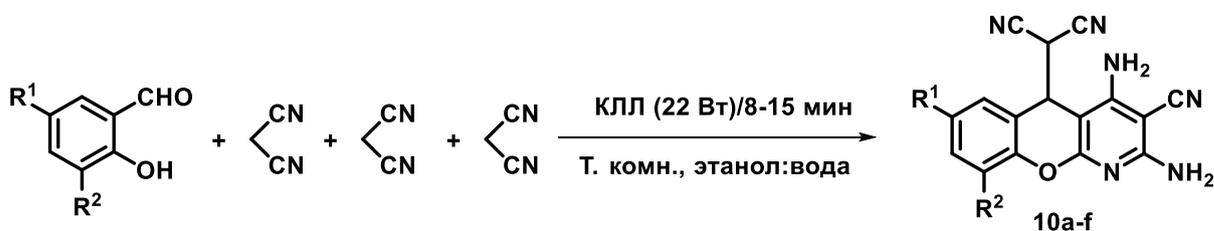
В 2015 году данная каскадная реакция была реализована в 3-х вариантах: с 1-м, 2-м и 3-м эквивалентами малонитрила при комнатной температуре, без катализатора, в смеси этанол-вода (1:1), при облучении контактной люминисцентной лампой (КЛЛ, 22 Вт) – видимым светом [25]. Время реакций составило 5-15 мин. (Схема 9). В результате образовались 3 типа соединений: иминокумарины **8a-g**, 2-амино-4*H*-хромены **9a-h** и хромено[2,3-*b*]пиридины **10a-f**. Их выходы составили 88-97%, 87-98% и 88-97% соответственно.



a R¹ = H, R² = H; b R¹ = OH, R² = H; c R¹ = H, R² = OCH₃; d R¹ = Br, R² = H;
e R¹ = H, R² = OH; f R¹ = CH₃, R² = H; g R¹ = Cl, R² = H;



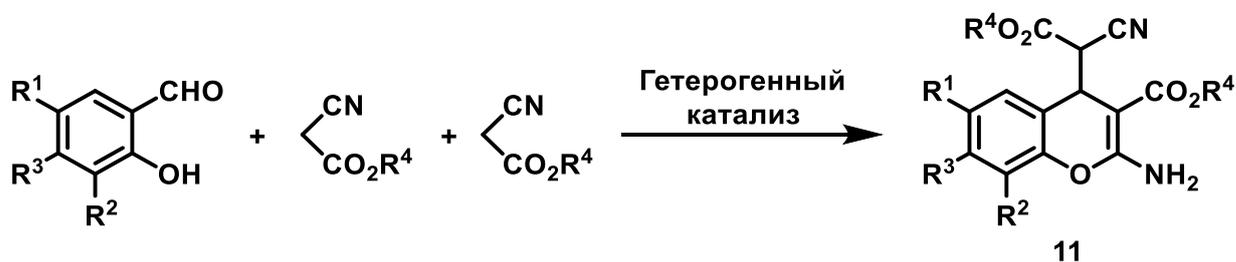
a R¹ = H, R² = H; b R¹ = H, R² = OCH₃; c R¹ = H, R² = OEt; d R¹ = CH₃, R² = H;
e R¹ = Br, R² = H; f R¹ = OH, R² = H; g R¹ = Cl, R² = H; h R¹ = Br, R² = OCH₃;



a R¹ = H, R² = H; b R¹ = OH, R² = H; c R¹ = H, R² = OCH₃; d R¹ = Br, R² = H;
e R¹ = H, R² = OH; f R¹ = CH₃, R² = H;

Схема 9

Реакция салициловых альдегидов с циануксусными эфирами была осуществлена в двух вариантах с применением гетерогенных твердофазных катализаторов (Схема 10) [26, 27].



R¹ = H, Me, Cl, Br, NO₂; R² = H, OMe;
R³ = OMe; R³ = OMe, аллил;
2-гидрокси-1-нафталальдегид;
R⁴ = Me, Et *n*-Bu, аллил

Схема 10

Первая работа этого типа была сделана в 2000 году с применением молекулярных сит размером 3 Å (Схема 10) [26]. 2-Амино-4*H*-хромены **11** были получены с выходами 50-80%. Процесс отличает длительное время реакции, которое в ряде случаев составляло 14 ч.

Позднее, в 2005 году для этой реакции использовали $Zr(KPO_4)_2$ в качестве гетерогенного катализатора (Схема 10) [27]. Выход соединений **11** увеличился до 71-98%. Недостатками данного процесса являются длительное время реакции (до 10 ч), а также использование дорогостоящего $Zr(KPO_4)_2$ в значительных количествах (140 мольных %).

Каскадная трансформация салицилового альдегида и 2-х молекул барбитуровой кислоты без катализатора была осуществлена в 1992 году при кипячении в смеси этанол-вода (Схема 11, Таблица 3) [28]. Выход конечных соединений **12** составил 74-100%, время реакции – 30 мин.

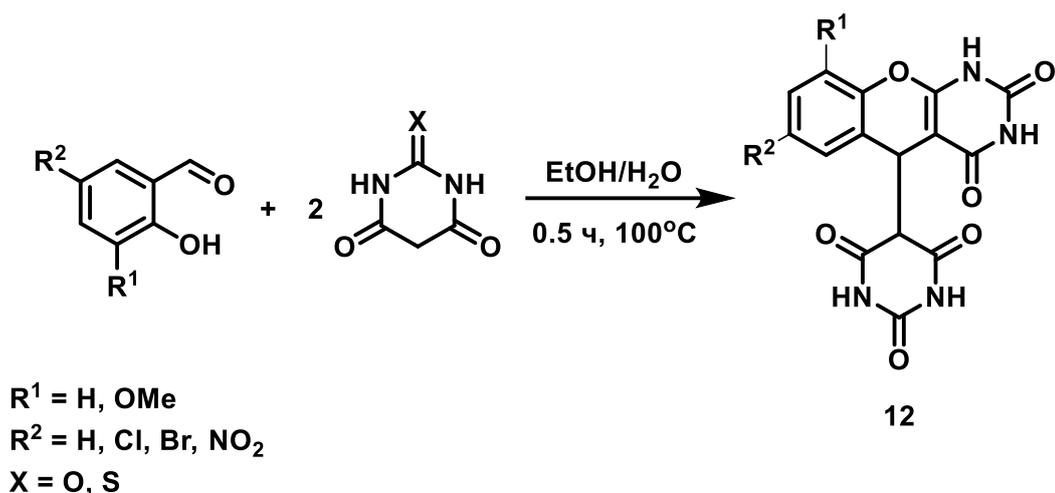


Таблица 3. Каскадная трансформация салициловых альдегидов и барбитуровой кислоты в 5-(2,4-диоксо-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-хромено[2,3-*d*]пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трионы **12**.

Катализатор	Растворитель	Время реакции, мин	Выход, %	Ссылка
–	EtOH/ H ₂ O	30	74-100	[28]
<i>N</i> -бензил- <i>N,N,N</i> -триэтиламмоний хлорид	H ₂ O	45-65	81-90	[29]
I ₂	EtOH	30	89	[30]
<i>цис</i> -Октадеценая кислота	H ₂ O	60	88-92%	[31]

Следующая реакция данного типа была проведена в 2012 году в воде при 50°C в течение 45 мин [29]. В качестве катализатора был использован хлорид *N*-бензил-*N,N,N*-триэтиламмония. Выходы полученных соединений составили 81-90 %.

Также в 2012 году данная каскадная трансформация была реализована при кипячении в этаноле в присутствии I₂ в качестве катализатора в течение 30 мин с выходом 89% [30]. Следует отметить, что в данной работе был использован только незамещенный салициловый альдегид.

В 2016 году реакция была проведена в воде при 50°C в присутствии *цис*-октадеценоевой кислоты в качестве катализатора [31]. Выходы составили 88-92%.

В 1996 году была осуществлена каскадная трансформация салицилового альдегида и 2-х молекул *N,N*-диметилбарбитуровой кислоты в

метаноле, в качестве катализатора использовали HCl (Схема 12) [32]. Время реакции – 30-45 мин, выходы соединений **5a-b** составили 83-85%.

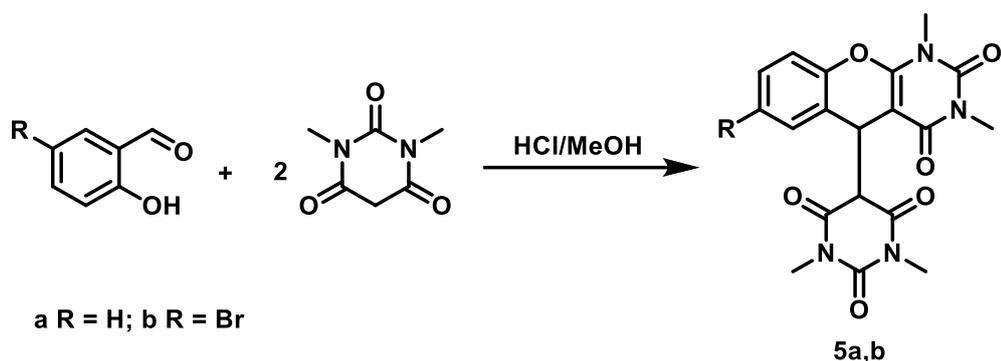


Схема 12

В 2012 году была проведена каскадная трансформация салициловых альдегидов и 4-гидрокси-6-метилпиран-2-она в 10-(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2*H*-пиран-3-ил)-3-метил-1*H*,10*H*-пирано[4,3-*b*]хромен-1-оны **13a-c** (Схема 13) [30]. Данная реакция протекает при кипячении в этаноле в присутствии I₂ в качестве катализатора. Выходы конечных соединений составили 74-79%, время реакции – 2,5-3 ч.

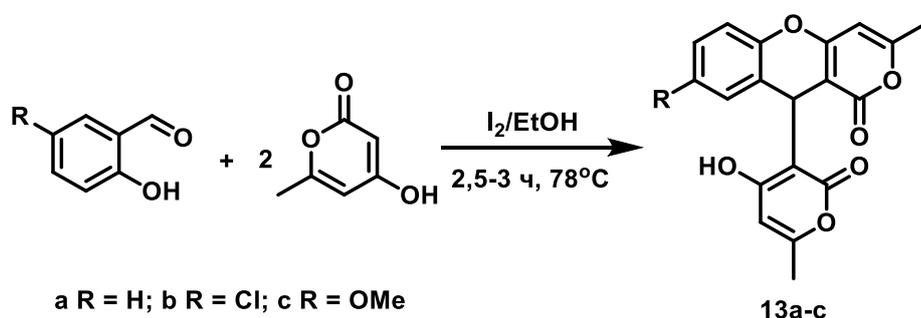


Схема 13

Взаимодействие салицилового альдегида и 2-х молекул димедона в присутствии различных катализаторов привело к соединениям 2-х типов: 9-(2-гидроксифенил)-3,3,6,6-тетраметил-3,4,5,6,7,9-гексагидро-1*H*-ксантен-1,8-(2*H*)-дионам **14** (Схема 14, Таблица 4) [33-37] и 2-(3,3-диметил-1-оксо-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-ксантен-9-ил)-5,5-диметилциклогексан-1,3-дионам **15** (Схема 15, Таблица 5) [38-41] соответственно. Данные реакции были реализованы в нескольких вариантах.

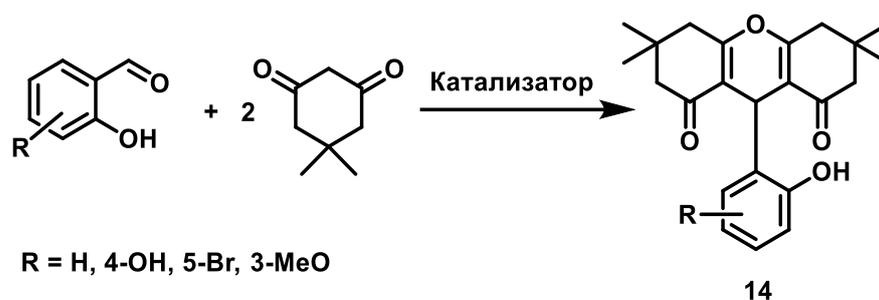


Схема 14

Таблица 4. Каскадная трансформация салициловых альдегидов и 2-х молекул димедона в 9-(2-гидроксифенил)-3,3,6,6-тетраметил-3,4,5,6,7,9-гексагидро-1*H*-ксантен-1,8-(2*H*)-дионы **14**.

Катализатор	Растворитель	Время реакции	Выход, %	Ссылка
FeCl ₃ -SiO ₂	–	8мин	93	[33]
I ₂	<i>i</i> -PrOH	16-19 мин	90-95	[34]
Cu(NO ₃) ₂ ×3H ₂ O	CH ₃ CN	7 ч	93	[35]
Яичная скорлупа/Fe ₃ O ₄ нанокompозит.	–	15 мин	90	[36]
β-циклодекстрин/ C ₄ H ₉ SO ₃ H	H ₂ O	40 мин	88	[37]

Первая каскадная трансформация салицилового альдегида и 2-х молекул димедона с образованием соединений **14** была проведена в 2008 году при нагревании до 120°C, без растворителя в течение 8 мин [33]. В качестве катализатора использовался FeCl₃, адсорбированный на силикагеле. Выход составил 93%.

Позднее, в 2012 году, в качестве катализатора был использован I₂, а растворителя – *i*-PrOH [34]. Реакцию проводили при температуре 70-80°C.

Выходы конечных соединений составили 90-95%, а время реакции – 16-19 мин.

В 2013 году была реализована каскадная трансформация салицилового альдегида и 2-х молекул димедона при кипячении в ацетонитриле в присутствии $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \times 3\text{H}_2\text{O}$ в качестве катализатора с выходом 93% [35]. Время реакции – 7 ч (Таблица 4).

В 2015 году в качестве катализатора использовали смесь яичной скорлупы и нанокompозитного Fe_3O_4 [36]. Реакция протекает без растворителя, в течение 15 мин с выходом 90% при 80°C .

Также в 2015 году в данной реакции катализатором оказался β -циклодекстрин с привитой к нему бутилсульфокислотой, реакция идет в воде при кипячении с выходом 88% в течение 40 мин [37].

К сожалению, в работах [33-37] отсутствуют доказательства структуры соединений **14**, что не позволяет оценить их истинное строение.

Процесс другого типа с образованием соединений **15** представлен на схеме 15.

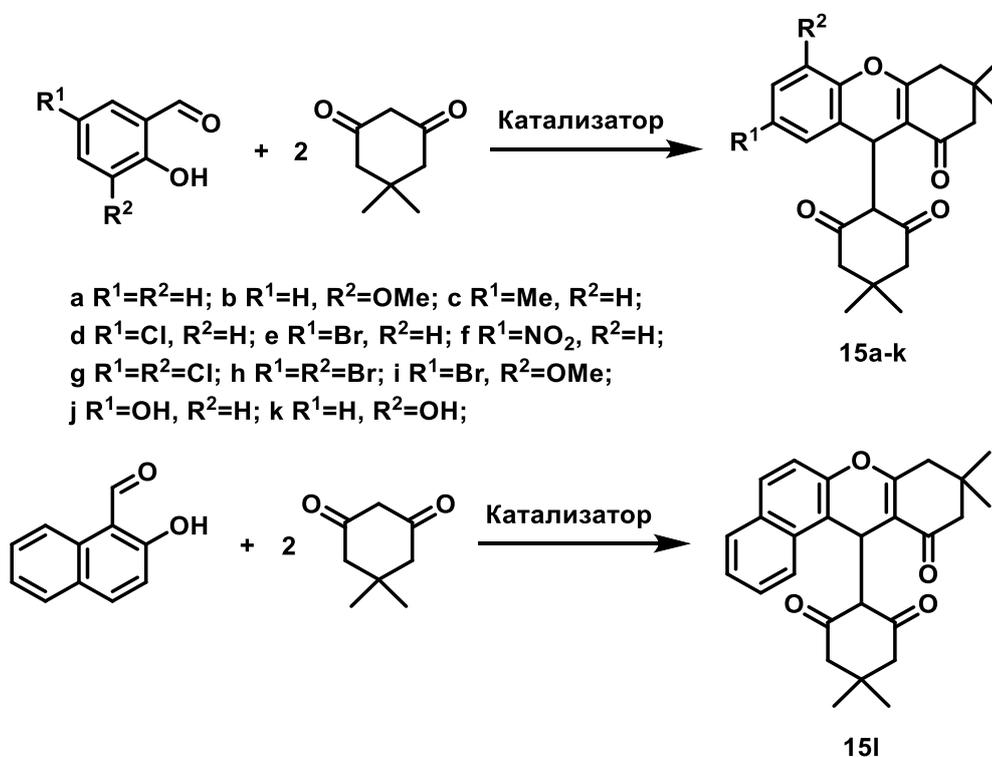


Схема 15

Таблица 5. Каскадная трансформация салициловых альдегидов и 2-х молекул димедона в 2-(3,3-диметил-1-оксо-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-ксантен-9-ил)-5,5-диметилциклогексан-1,3-дионы (с образованием соединений **15**).

Катализатор	Растворитель	Время реакции	Выход, %	Ссылка
Целлюлозо-серная кислота	–	20-30мин	87-96	[38]
<i>L</i> -пролин	EtOH	0.5-5 ч	85-99	[39]
Fe/NaY цеолит	H ₂ O	10-50 мин	85-97	[40]
FeCl ₃ ×6H ₂ O	H ₂ O	0.5-2 ч	90-97	[41]

Первая каскадная трансформация данного типа была реализована в 2011 году. Реакция протекает без растворителя при растирании в ступке. В качестве катализатора использовали целлюлозо-серную кислоту, время реакции составляет 20-30 мин, а выходы – 87-96% [38].

Следующая реакция была проведена в 2013 году при нагревании до 60°C в этаноле в присутствии *L*-пролина в качестве катализатора [39]. Выходы целевых соединений **15** составили 85-99%, время реакции– 0,5-2 ч.

В 2016 году в качестве катализатора применили Fe/NaYцеолит, реакцию проводили в воде при кипячении [40]. Время реакции составило 10-50 мин, выходы – 85-97%.

В 2016 году в данной трансформации использовали FeCl₃×6H₂O как катализатор, реакцию проводили также в воде, но уже при комнатной температуре в течение 0.5-2 ч [41]. Выходы конечных соединений **15** в данном случае составили 90-97%.

Следует отметить, что в работе [39] структура **15a** установлена методом РСА.

В 2015 году была осуществлена каскадная трансформация салициловых альдегидов и 2-х молекул 2-фенил-2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-она в этаноле с

использованием HCl в качестве катализатора (Схема 16) [42]. Время реакции составило 36 мин, а выходы конечных соединений **16a-d** – 63-71%.

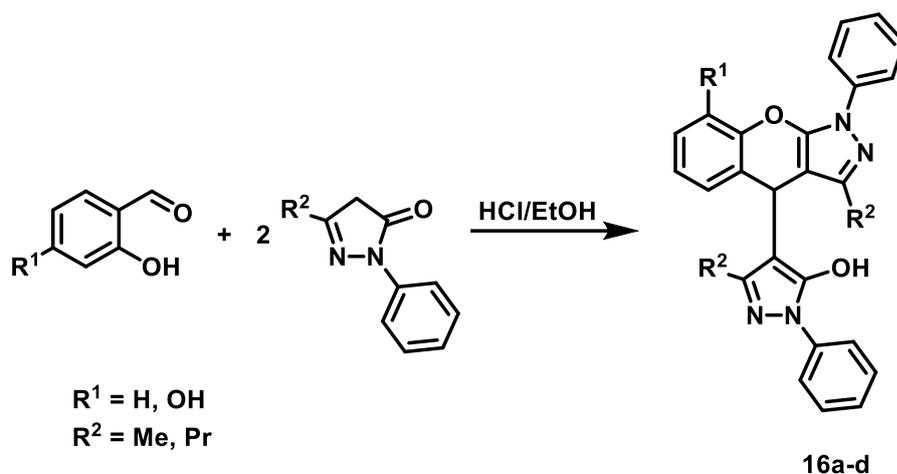


Схема 16

Также были осуществлены каскадные трансформации салицилового альдегида и 2-фенил-2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-она в 4,4'-((2-гидроксифенил)метил)-бис-(3-метил-1-фенил-1*H*-пиразол-5-ол) **17** (Схема 17, Таблица 6).

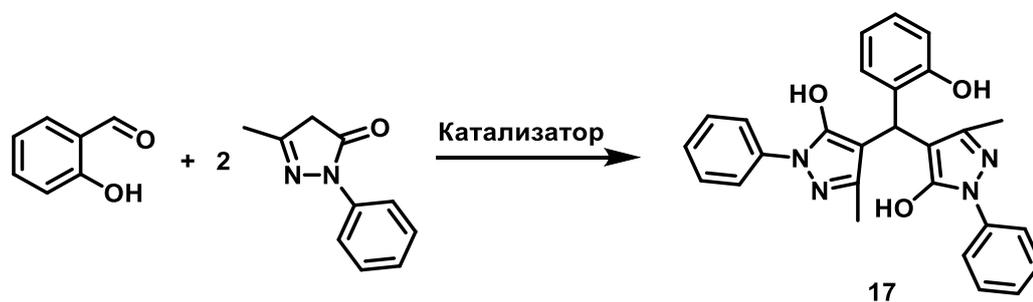


Схема 17

Таблица 6. Каскадная трансформация салицилового альдегида и 2-х молекул 2-фенил-2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-она в 4,4'-((2-гидроксифенил)метилен)-бис-(3-метил-1-фенил-1*H*-пиразол-5-ол) **17**.

Катализатор	Растворитель	Время реакции	Выход, %	Ссылка
[Cu(3,4-tmtppa)](MeSO ₄) ₄	H ₂ O	15мин	95	[43]
Фосфорномолибденовая кислота	EtOH	3,5ч	93	[44]
Гидрокси сульфонилмочевина	H ₂ O	30 мин	93	[45]

Первая каскадная трансформация салицилового альдегида и 2-фенил-2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-она с образованием соединения **17** проведена в 2009 году в воде при 90°С в течение 15 мин [43]. Катализатором был [Cu(3,4-tmtppa)](MeSO₄)₄, выход конечного соединения **17** составил 95%.

В 2012 году данная реакция была проведена в этаноле при комнатной температуре с использованием фосфорномолибденовой кислоты в качестве катализатора в течение 3,5 ч с выходом 93% [44].

В 2015 году в качестве катализатора использовали гидрокси сульфонилмочевину, реакцию проводили без растворителя при 60°С в течение 30 мин. Выход конечного соединения **17** составил также 93% [45].

В 2011 году была осуществлена каскадная реакция салицилового альдегида и 2-х эквивалентов 2-фенил-2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-она с образованием 4-((5-гидрокси-3-метил-1-фенил-1*H*-пиразол-4-ил)(2-гидроксифенил)метил)-5-метил-2-фенил-2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-она **18** (Схема 18) [46]. Реакцию проводили в этаноле при кипячении в течение 35 мин, катализатором был гидросульфат 1-метил-1*H*-имидазолия. Выход составил 82%.

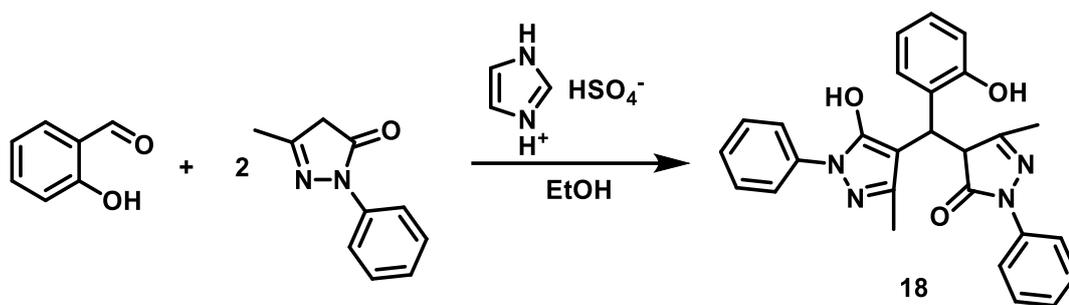


Схема 18

1.1.3. Мультикомпонентные реакции салициловых альдегидов и C-H кислот, катализируемые основаниями

В 2010 году в нашей исследовательской группе осуществили мультикомпонентную трансформацию салицилового альдегида, малононитрила и нитроалканов в присутствии KF или NaOAc в качестве основания при комнатной температуре в течение 1-3 ч (Схема 19) [47]. Выходы соединений **19a-e** составили 79-83%.

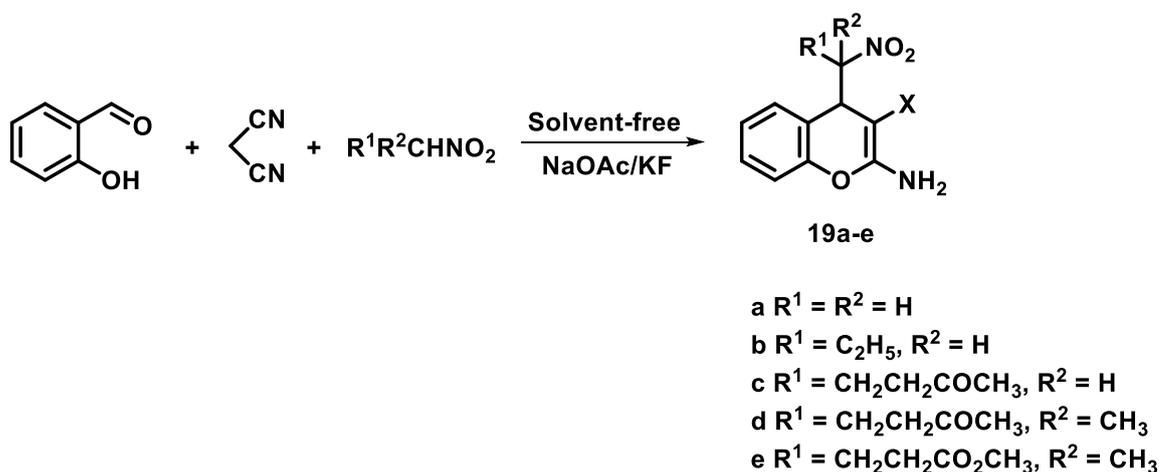
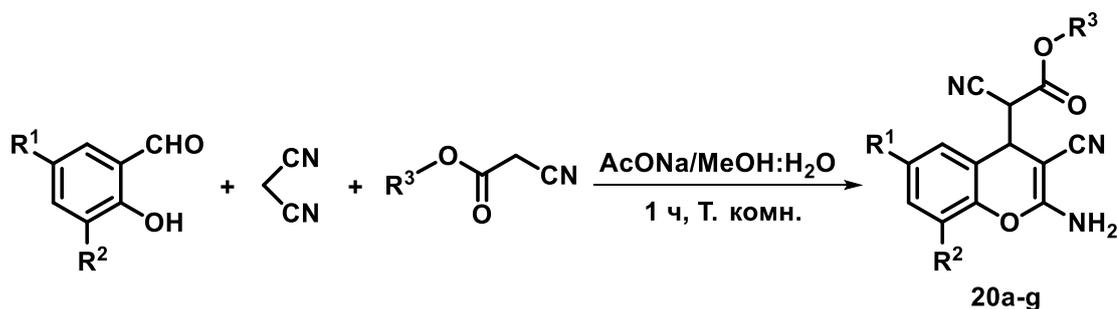


Схема 19

Также в 2014 году была осуществлена мультикомпонентная “on-solvent” трансформация салициловых альдегидов, малононитрила и циануксусных эфиров в 2-амино-4H-хромены **20a-g** (Схема 20) [48]. Реакция идет при комнатной температуре при перемешивании в течение 1 ч в смеси

метанол-вода 1:1 с использованием AcONa как основания. Выходы составили 88-96%.



a $R^1 = R^2 = H$, $R^3 = Me$; b $R^1 = R^2 = H$, $R^3 = Et$; c $R^1 = R^3 = Me$, $R^2 = H$;
d $R^1 = Cl$, $R^2 = H$, $R^3 = Me$; e $R^1 = Br$, $R^2 = H$, $R^3 = Me$;
f $R^1 = H$, $R^2 = OMe$, $R^3 = Me$; g $R^1 = Br$, $R^2 = OMe$, $R^3 = Me$

Схема 20

Принимая во внимание приведенные выше результаты и данные каскадной “solvent-free” реакции салицилового альдегида и малононитрила [17], в данной работе был предложен механизм мультикомпонентной трансформации (Схема 21).

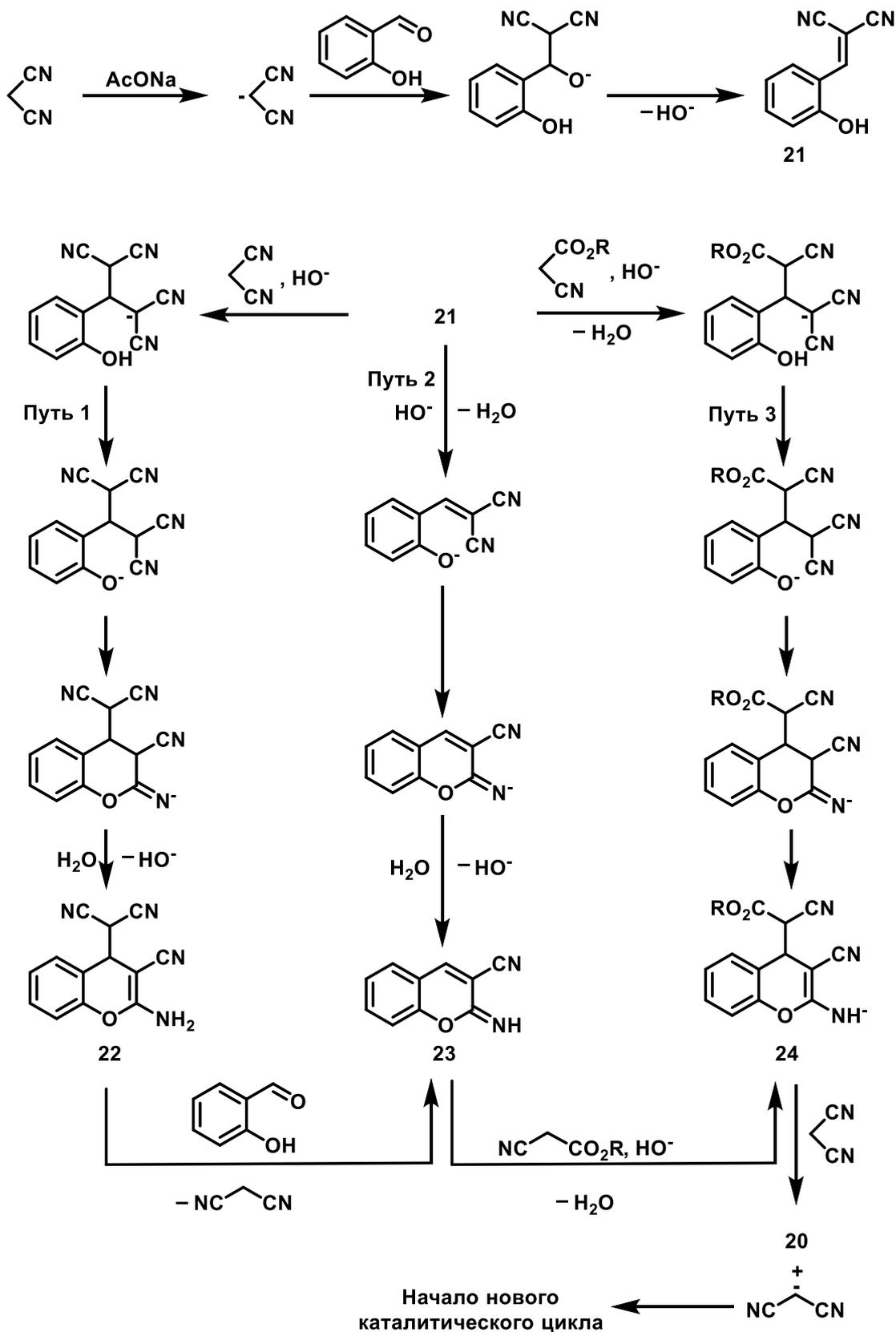


Схема 21

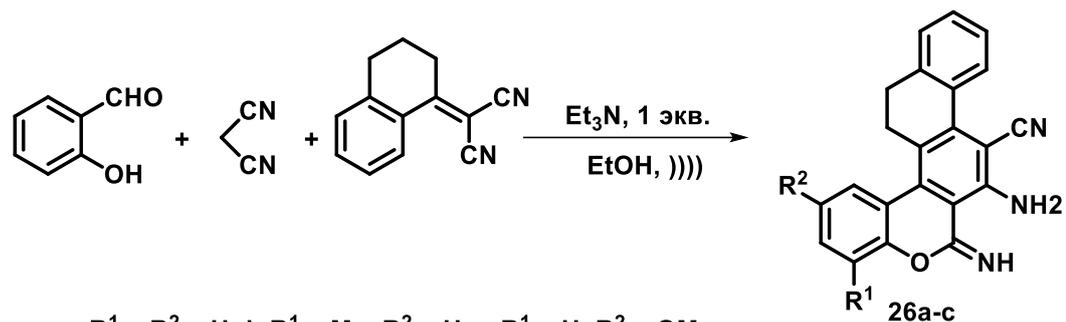
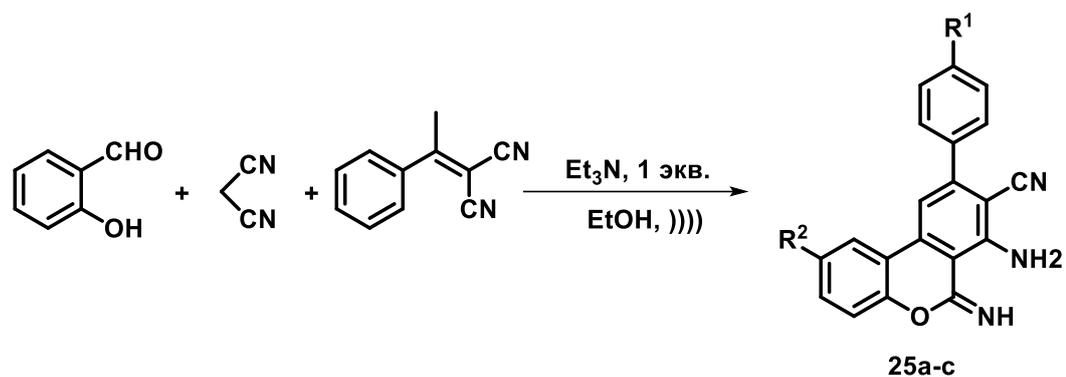
На первой стадии каталитического цикла происходит депротонирование малононитрила с образованием аниона. После этого идет

конденсация Кневенагеля аниона малононитрила и салицилового альдегида с отщеплением гидроксид-аниона, приводящая к образованию арилиденмалононитрила **21**. Далее, для аддукта Кневенагеля **21** возможны 3 пути реакции.

Присоединение по Михаэлю малононитрила к аддукту Кневенагеля **21** с последующей внутримолекулярной циклизацией приводит к соответствующему (2-амино-3-циано-4*H*-хромен-4-ил)малононитрилу **22** (Путь 1). Соединение **22** было обнаружено при прерывании мультикомпонентной реакции через 15 мин (выход 15%) и через 30 мин (выход 6%) [17].

В работе [24] было установлено, что соединение **22** в спиртовом растворе существует в равновесии с соответствующим 2-имино-2*H*-хромен-3-карбонитрилом **23** и малононитрилом. В этом случае поглощение более кислого малононитрила салициловым альдегидом из равновесной системы способствует присоединению менее кислого цианоацетата к 2-имино-2*H*-хромену **23**, что приводит к полному превращению соединения **23** в конечный 2-амино-4*H*-хромен **20** через интермедиат **24**. Этот вывод был подтвержден реакцией салицилового альдегида, цианоацетата и (2-амино-3-циано-4*H*-хромен-4-ил)малононитрила в присутствии NaOAc в эмульсии MeOH–H₂O (1,2:1), протекающей в течение 1 ч и приводящей к 2-амино-4*H*-хромену **20a** с выходом 89%.

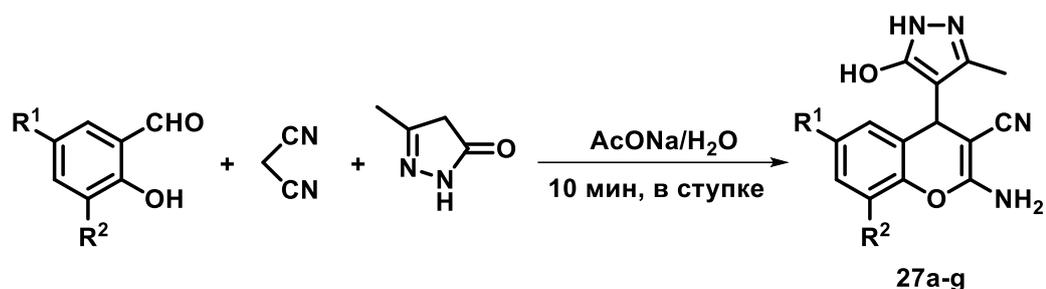
В 2014 году была проведена мультикомпонентная реакция салициловых альдегидов, малононитрила и 2-(1-арилэтилиден)малононитрила в присутствии 1 эквивалента триэтиламина в этаноле при облучении ультразвуком в течение 40 мин (Схема 22) [49]. Выходы соединений **25a-c** и **26a-c** составили 73-86%.



a R¹ = R² = H; b R¹ = Me, R² = H; c R¹ = H, R² = OMe;
 d R¹ = R² = H; e R¹ = OMe, R² = H; f R¹ = H, R² = OMe;

Схема 22

Также в 2014 году была проведена “on-water” мультикомпонентная трансформация салициловых альдегидов, малононитрила и 5-метил-2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-она в 2-амино-4*H*-хромены **27a-h** (Схема 23) [50]. В качестве основного катализатора использовали AcONa, реакцию проводили при растирании в ступке в течение 10 мин. Выходы соединений **27a-h** составили 90-96%.



a R¹ = R² = H; b R¹ = Me, R² = H;
 c R¹ = Br, R² = H; d R¹ = NO₂, R² = H;
 e R¹ = H, R² = OMe; f R¹ = H, R² = OEt;
 g R¹ = Br, R² = OMe;

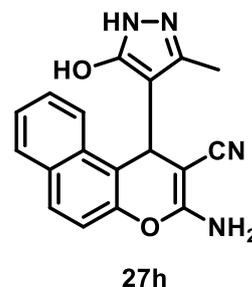


Схема 23

В 2015 году реакцию этого типа провели в этаноле с использованием триэтиламина как основания при кипячении в этаноле в течение 2 ч (Схема 24) [51]. После окончания реакции смесь вылили в воду со льдом, подкисленную HCl. В результате образовался 5-амино-1-метил-3,11b-дигидро-6*H*-хромено[4',3':4,5]пирано[2,3-*c*]пиразол-6-он **28** с выходом 78%.

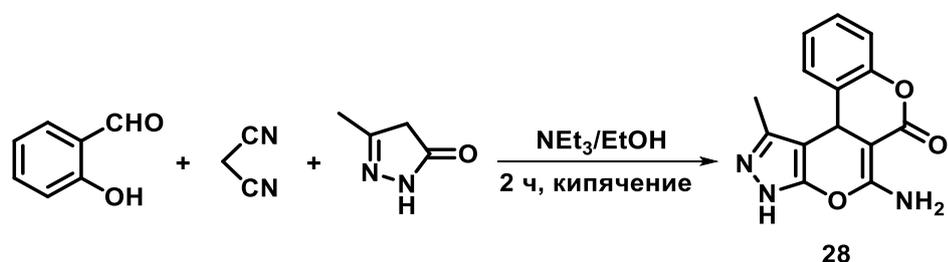


Схема 24

Также в работе [51] помимо малононитрила использовали этиловый эфир циануксусной кислоты. В результате был получен 1-метил-5*H*-хромено[4',3':4,5]пирано[2,3-*c*]пиразол-5,6(3*H*)-дион **29** с выходом 82% (Схема 25).

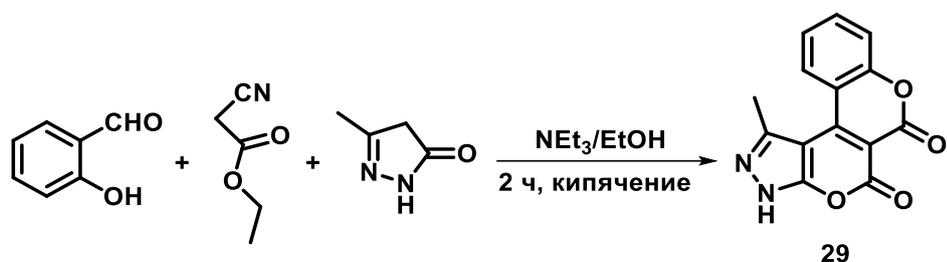
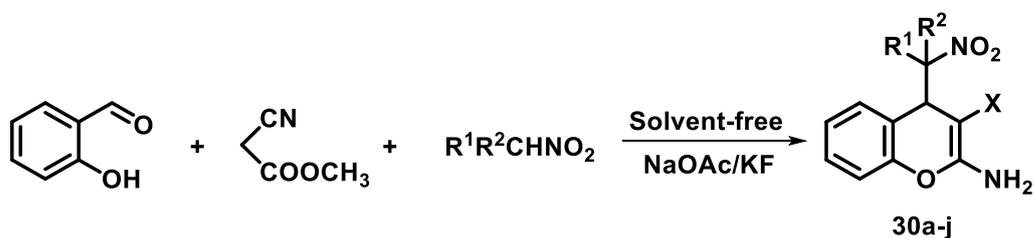


Схема 25

В работе [51] отсутствует доказательство структуры соединения **29**.

Мультикомпонентные реакции салициловых альдегидов с эфирами циануксусной кислоты в присутствии оснований изучены в меньшей степени, чем каскадные реакции.

В 2010 году в нашей исследовательской группе осуществили мультикомпонентную трансформацию салицилового альдегида, метилового эфира циануксусной кислоты и нитроалканов в присутствии KF или NaOAc в качестве основания при 60°C в течение 1-3 ч (Схема 26) [47]. Выходы конечных соединений **30a-j** составили 81-93%.

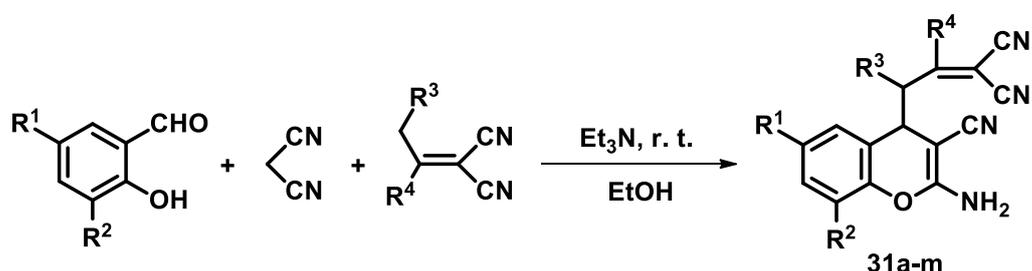


- a R¹ = R² = H
- b R¹ = CH₃, R² = H
- c R¹ = C₂H₅, R² = H
- d R¹ = R² = CH₃
- e R¹ + R² = -(CH₂)₅-
- f R¹ = Ph, R² = H
- g R¹ = CH₂CH₂COCH₃, R² = H
- h R¹ = CH₂CH₂COCH₃, R² = CH₃
- i R¹ = CO₂CH₃, R² = H
- j R¹ = CH₂CH₂CO₂CH₃, R² = CH₃

Схема 26

В 2011 году была проведена трехкомпонентная трансформация салициловых альдегидов, малонитрила и α,α-дицианоалкенов в замещенные 2-амино-4*H*-хромены **31a-m** [52]. Реакцию проводили в этаноле

при комнатной температуре в присутствии триэтиламина в качестве основного катализатора в течение 1 ч. Выходы конечных соединений **31a-m** составили 65-90% (Схема 27).



- 31a-m**
- a $R^1=R^2=R^3=H, R^4=Ph$;
 - b $R^1=R^3=H, R^2=OEt, R^4=Et$;
 - c $R^1=Br, R^2=R^3=H, R^4=Ph$;
 - d $R^1=R^2=R^3=H, R^4=Et$;
 - e $R^1=Br, R^2=R^3=H, R^4=Et$;
 - f $R^1=R^2=R^3=H, R^4=i-Pr$;
 - g $R^1=Br, R^2=R^3=H, R^4=i-Pr$;
 - h $R^1=R^2=R^3=H, R^4=CH_3(CH_2)_n$;
 - i $R^1=R^2=H, R^3, R^4=(CH_2)_4$;
 - j $R^1=Br, R^2=H, R^3, R^4=(CH_2)_4$;
 - k $R^1=R^2=Br, R^3, R^4=-(CH_2)_4-$;
 - l $R^1=R^2=H, R^3, R^4=(CH_2)_4$;
 - m $R^1=R^2=H, R^3, R^4=2-CH_2-C_6H_4-$;

Схема 27

1.1.4. Мультикомпонентные реакции салициловых альдегидов и C-H кислот, катализируемые другими типами катализаторов

В 2014 году была проведена мультикомпонентная “solvent-free” трансформация салицилового альдегида, малононитрила и 4-гидрокси-6-метилпиран-2-она в 2-амино-4-(2-гидроксифенил)-7-метил-5-оксо-4*H*,5*H*-пирано[4,3-*b*]пиран **33** (Схема 28) [53]. В качестве катализатора был использован *нано*-CaO, реакция идет при 120°C в течение 50 мин с выходом 97%.

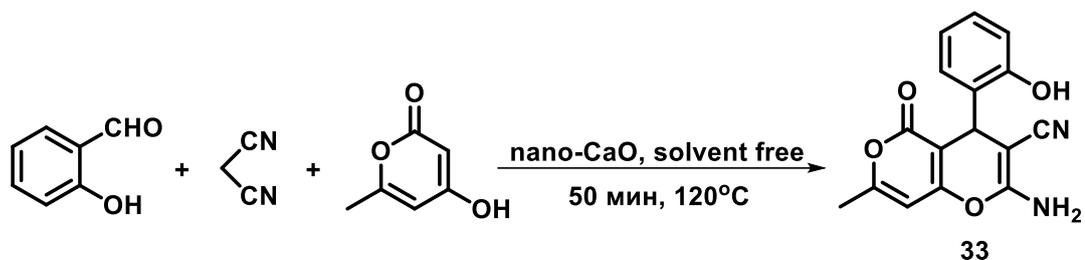
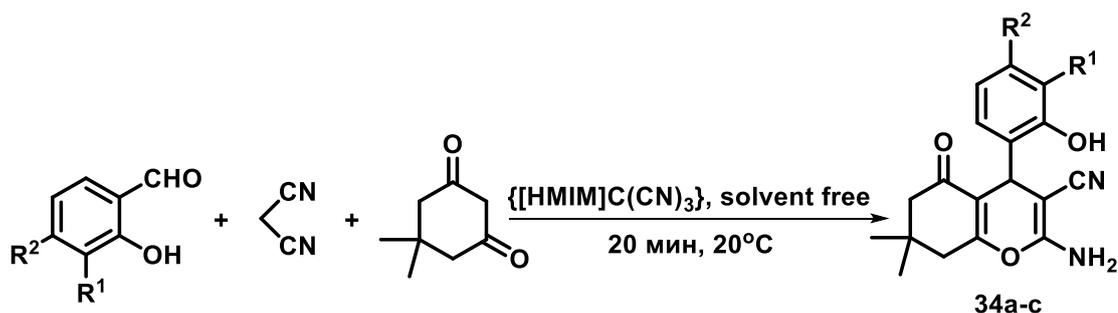


Схема 28

В 2016 году была проведена мультикомпонентная “solvent-free” трансформация салициловых альдегидов, малононитрила и димедона в 2-амино-4-(2-гидроксифенил)-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-хроменны **34a-c** при комнатной температуре в течение 20 мин с использованием в качестве катализатора трицианометанида 1-метилимидазолия {[HMIM]C(CN)₃} (Схема 29) [54]. Выход конечных соединений **34a-c** составил 90-92%.



a R¹ = R² = H; b R¹ = OMe, R² = H; c R¹ = H, R² = OH

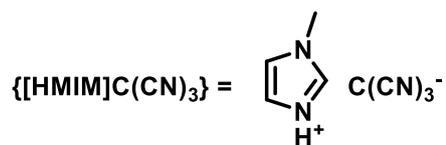


Схема 29

Позднее, в данной реакции в качестве катализатора были использованы магнитные наночастицы на основе Fe₃O₄@SiO₂@SiO₂(CH₂)₃Cl с аминокобальтфталоцианиновыми метками (ACoPc-MNPs) [55]. Время реакции сократилось до 25-30 мин, а выходы конечных соединений **34a,b** составили 90-93%.

Также в 2016 году была проведена мультикомпонентная “solvent-free” реакция салициловых альдегидов, малононитрила и 4-гидроксикумарина при

комнатной температуре в течение 18-25 мин с использованием в качестве катализатора трицианометанида 1-метилимидазолия. Выходы конечных соединений **35a-c** составили 90-92% (Схема 30) [54].

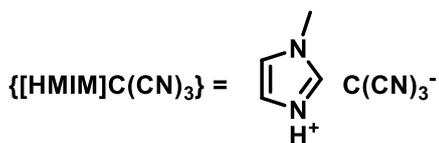
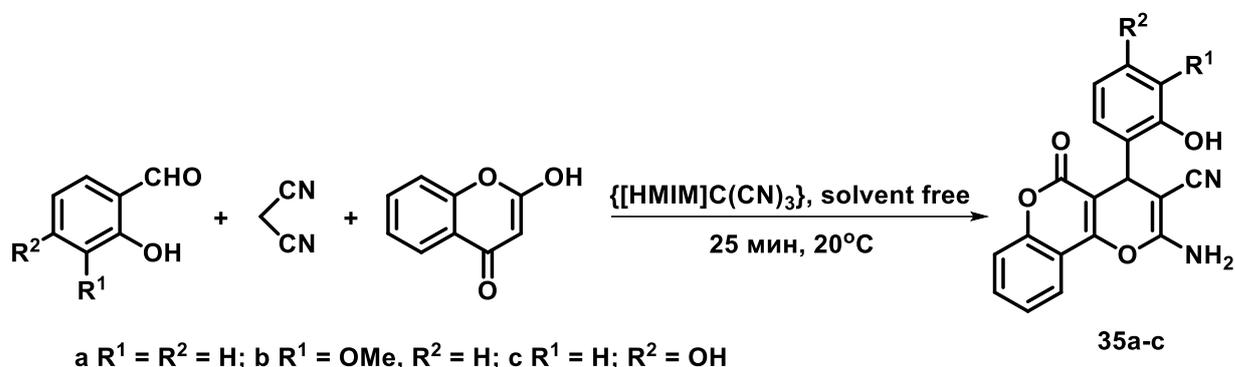


Схема 30

В 2016 году была реализована мультикомпонентная трансформация салицилового альдегида, малононитрила и барбитуровой кислоты в 7-амино-5-(2-гидроксифенил)-2,4-диоксо-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пирано[2,3-*d*]пиримидин **36** с использованием гидросульфата сукцинимидиния как катализатора (Схема 31) [56]. Реакция протекает при 80°C в воде, в течение 7 мин. Выход соединения **36** составил 92%.

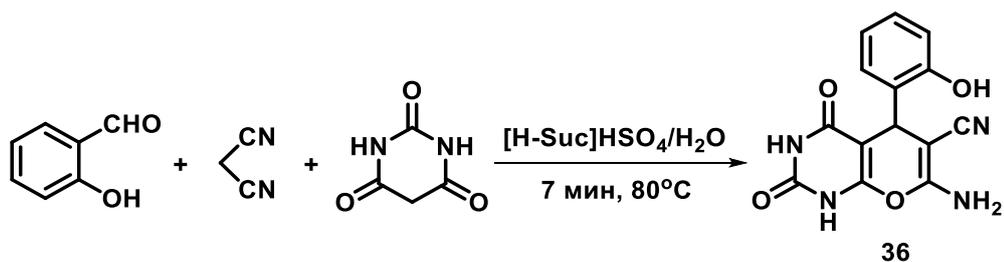


Схема 31

В данной работе был предложен следующий механизм реакции (Схема 32).

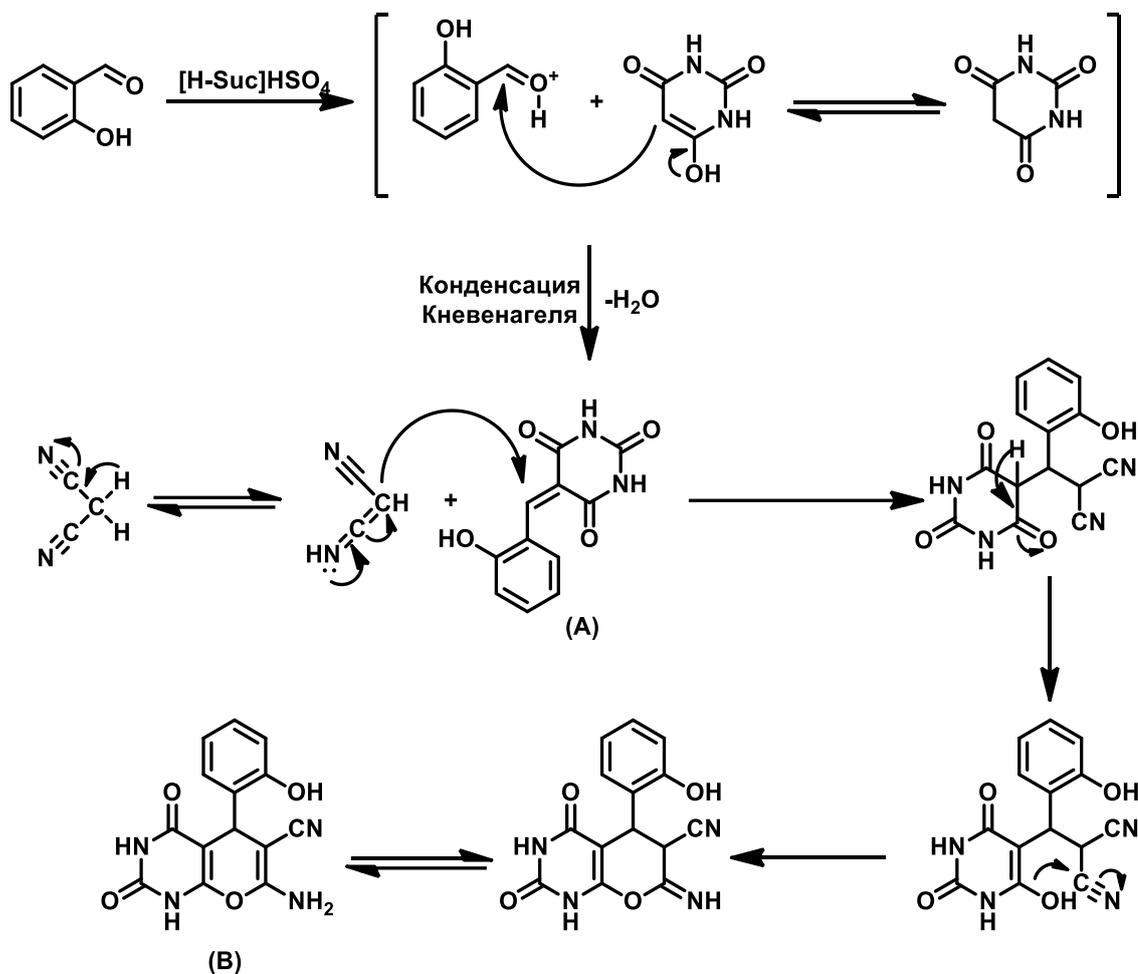


Схема 32

На первой стадии каталитического цикла происходит протонирование салицилового альдегида кислотным катализатором с последующей конденсацией Кневенагеля катиона 2-гидроксibenзилиденоксония и барбитуровой кислоты. Затем происходит присоединение по Михаэлю малононитрила к полученному аддукту Кневенагеля **A**, после чего следует замыкание цикла и образование конечного соединения **B**.

Также в 2016 году в качестве катализатора в данной реакции использовали гидросульфат сукцинимидиний *N*-сульфоновой кислоты [57]. Реакцию проводили при $80^\circ C$ в течение 14 мин. Выход соединения **36** также составил 92%.

В 2016 году была проведена мультикомпонентная реакция салицилового альдегида, малононитрила или циануксусного эфира и 1-метилхинолин-2,4(1*H*,3*H*)-диона в присутствии ацетата 1,8-

диазабицикло[5.4.0]-ундец-7-ен-8-ия в качестве катализатора в воде при кипячении в течение 20 мин (Схема 33) [58]. Выход соединений **37a,b** составил 87-88%.

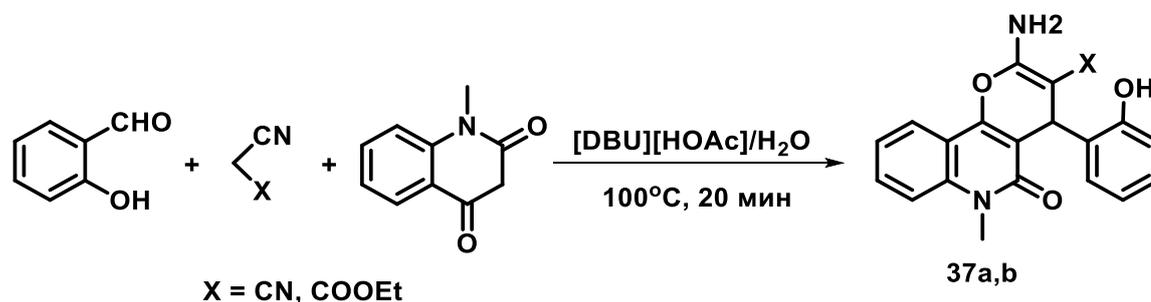


Схема 33

1.2 Электрохимически инициируемые каскадные и мультикомпонентные реакции салициловых альдегидов и С-Н кислот

Разработка электрокаталитических реакций оказала существенное влияние на электросинтез и вывела его в категорию конкурентноспособных методов органического синтеза. Электрохимические методы обеспечивают генерацию широкого круга различных анионов в мягких условиях. Преимущества электрохимической генерации анионов С-Н кислот связаны прежде всего с отсутствием необходимости использования больших количеств химических депротонирующих агентов [59].

Электрохимическая генерация оснований была эффективно использована для промотирования многих синтетически значимых реакций, таких как алкилирование, реакция Виттига-Хорнера, присоединение по Михаэлю и др [60]. В ряде случаев применение электрогенерированных оснований позволяет осуществить целенаправленные электрокаталитические

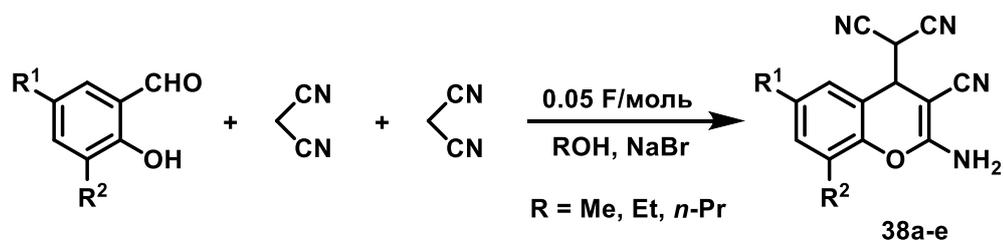
селективные трансформации органических соединений, которые невозможно осуществить методами классической органической химии [60].

В данном разделе литературного обзора рассмотрены реакции в бездиафрагменном электролизере.

1.2.1. Электрохимически инициированные каскадные реакции салициловых альдегидов и С-Н кислот

В 90-х гг прошлого века в ИОХ РАН был обнаружен новый класс электрохимических процессов, инициирование которых осуществляется в электролизере без диафрагмы. Электролиз в бездиафрагменной ячейке позволяет проводить процессы за счет градиента основности в прикатодной области при электронейтральности системы в целом. Цепную реакцию инициируют электрохимически генерируемые на катоде алкоголят-анионы, которые выступают в качестве нуклеофила и регенерируются в ходе дальнейших химических превращений.

В последнее время интенсивно разрабатываются методы синтеза на основе электрохимически инициированных каскадных и мультикомпонентных реакций в бездиафрагменном электролизере с участием альдегидов и С-Н кислот. Первая работа в этой серии – выполнена в нашей исследовательской группе в 2006 году. Это электрокаталитическая трансформация замещенных салициловых альдегидов и 2-х молекул малонитрила. 2-Амино-4*H*-хромены **38** получены с выходами 85-95% по веществу и 1700-1900% по току, время электролиза 15 мин. (Схема 34) [61,62].



a $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$, b $\text{R}^1 = \text{Br}$, $\text{R}^2 = \text{H}$,
 c $\text{R}^1 = \text{NO}_2$, $\text{R}^2 = \text{H}$; d $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{OMe}$;
 e $\text{R}^1 = \text{Br}$, $\text{R}^2 = \text{OMe}$;

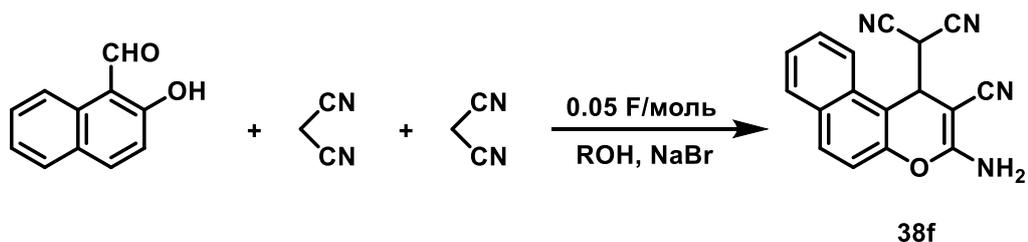


Схема 34

Также в 2006 году была проведена электрохимически инициированная каскадная трансформация салициловых альдегидов и 2-х эквивалентов циануксусного эфира в 2-амино-4*H*-хромены **39a-h** с выходами 83-95% по веществу и 920-1060% по току, а время электролиза составило 30 мин (Схема 35) [62,63].

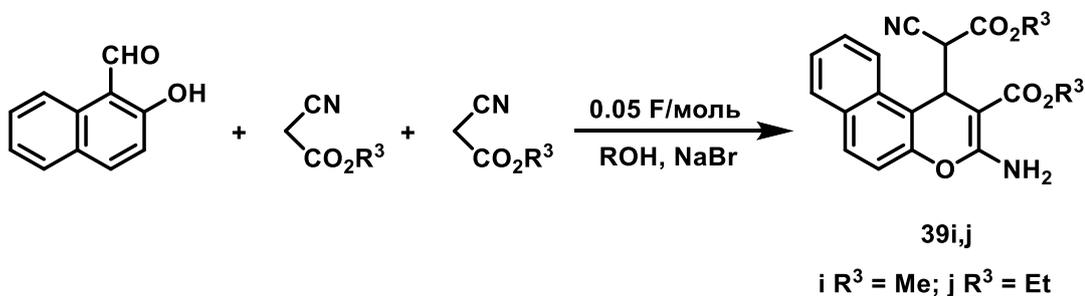
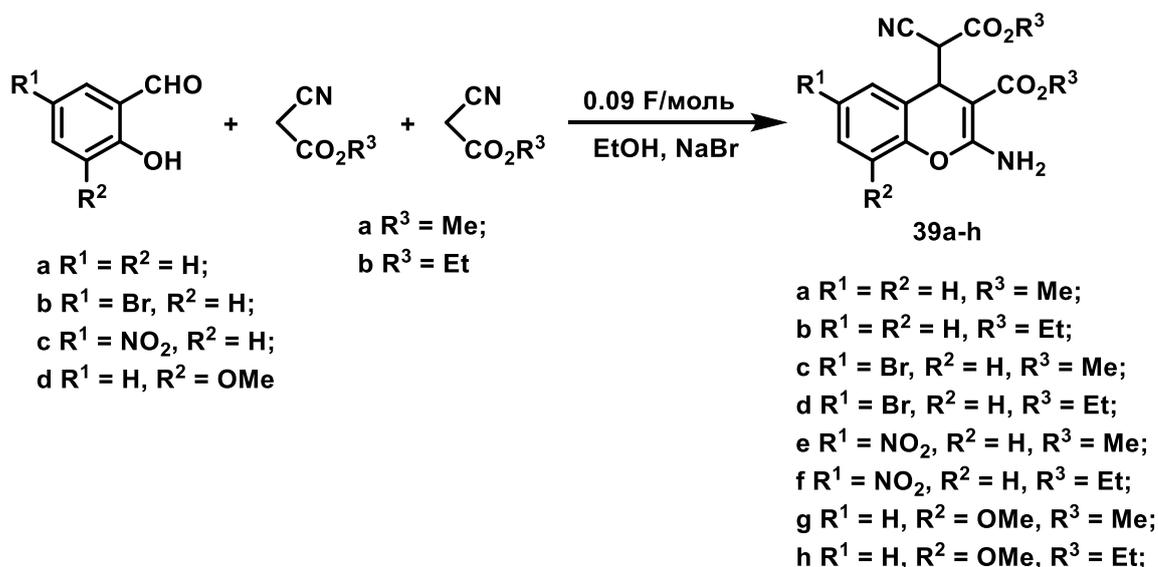
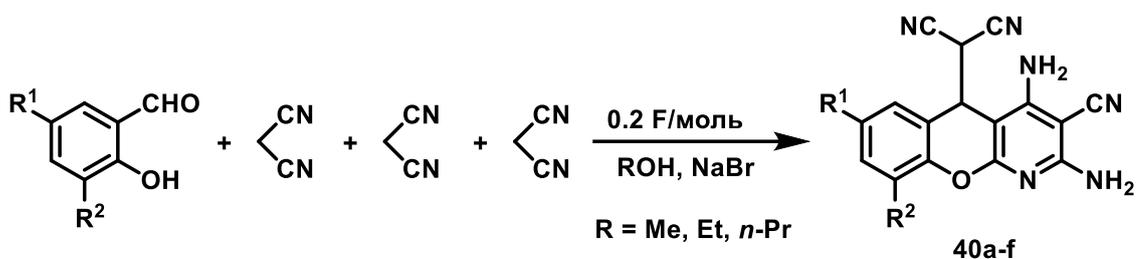


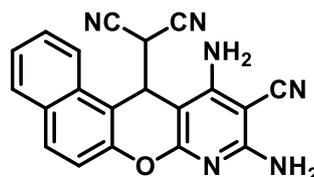
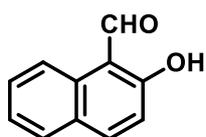
Схема 35

Так как циануксусные эфиры являются более слабыми С-Н кислотами по сравнению с малонитрилом, для осуществления данной каскадной трансформации необходимо пропускание большего количества электричества – 0.09 F/моль.

Позднее, в 2014 году в нашей исследовательской группе была осуществлена электрокаталитическая каскадная трансформация салициловых альдегидов и 3-х эквивалентов малонитрила при 78°C в хромено[2,3-*b*]пиридины **40a-g** с выходами 83-90% по веществу и 415-450% по току, а время электролиза составило 30 мин (Схема 36) [64].



a R¹ = R² = H; b R¹ = Me, R² = H; c R¹ = Br, R² = H;
 d R¹ = H, R² = OMe; e R¹ = H, R² = OEt; f R¹ = Br, R² = OMe;



40g

Схема 36

1.2.2. Электрохимически инициированные мультикомпонентные реакции салициловых альдегидов и С-Н кислот

В 2008 году в нашей исследовательской группе была проведена серия электрокаталитических мультикомпонентных реакций салициловых альдегидов и 2-х различных С-Н кислот при комнатной температуре. В результате образовались различные 2-амино-4Н-хромены **41a-o** с выходами 65-86% по веществу и 320-1700% по току (Схема 37) [65].

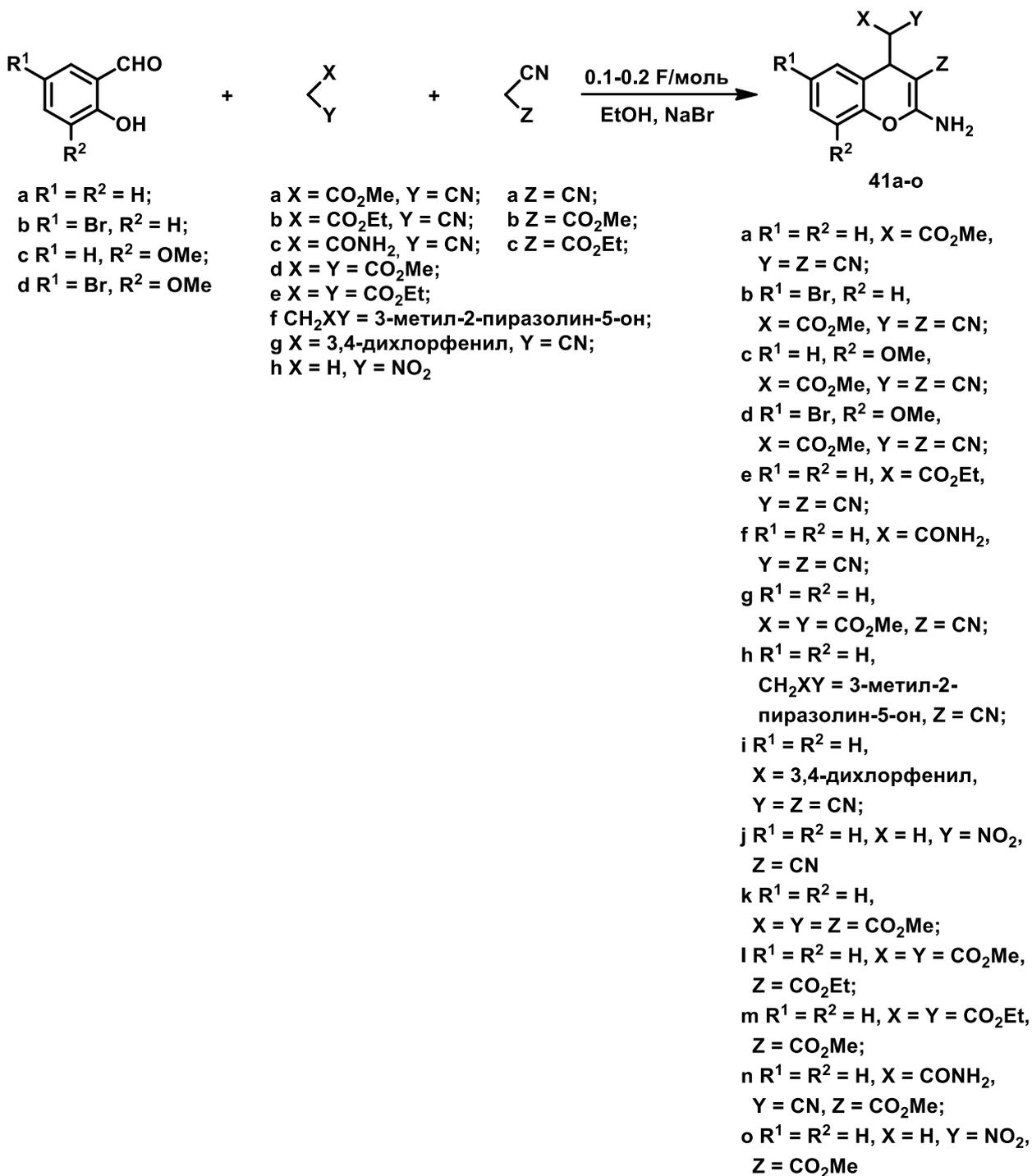
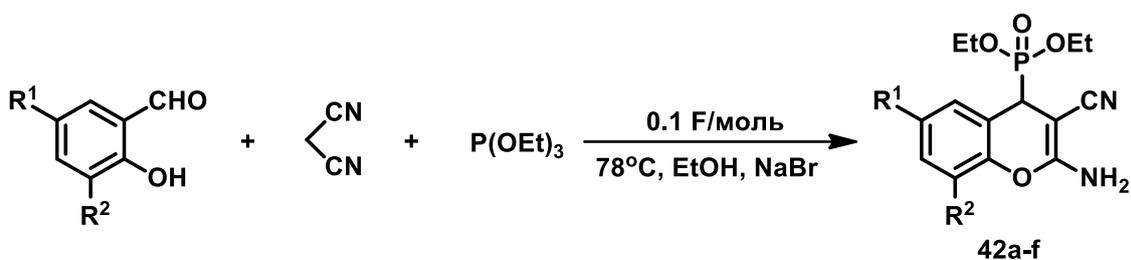


Схема 37

Позднее, в 2013 году была осуществлена электрокаталитическая мультикомпонентная трансформация салициловых альдегидов, малонитрила и триэтилфосфита в (2-амино-4*H*-хромен-4-ил)фосфонаты **42a-g** с выходами 81-93% по веществу и 810-930% по току (Схема 38) [66].



a R¹ = R² = H; b R¹ = Br, R² = H;
 c R¹ = H, R² = OMe; d R¹ = Me, R² = H;
 e a R¹ = Cl, R² = H; a R¹ = H, R² = OEt

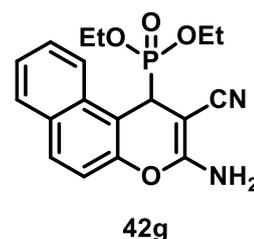
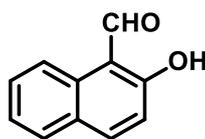


Схема 38

Также в работе [66] был предложен механизм электрокаталиической мультикомпонентной трансформации салициловых альдегидов, малононитрила и триэтилфосфита в (2-амино-4*H*-хромен-4-ил)фосфонаты **42** на основании данных по механизмам электрокаталитических каскадных трансформаций альдегидов и С-Н кислот [61, 62, 65]. В результате катодной реакции образуется этокси-анион, который далее в растворе депротонирует малононитрил. Анион малононитрила взаимодействует с салициловым альдегидом по типу конденсации Кневенагеля с образованием аниона **A**, который далее в растворе подвергается внутримолекулярной циклизации с образованием 2-имино-2*H*-хромен-3-карбонитрила **B**. Присоединение триэтилфосфита по активированной двойной связи приводит к образованию фосфониевой соли **C**. На последней стадии под действием этокси-аниона фосфониевая соль **C** переходит в конечное соединение **42** и происходит регенерация этокси-аниона, который вступает в следующий цикл электрокаталитического процесса. Теоретически, образования лишь одного

этокси-аниона на катоде достаточно для полной конверсии салицилового альдегида, малононитрила и триэтилфосфита в соответствующий (2-амино-4*H*-хромен-4-ил)фосфонат **42** (Схема 39).

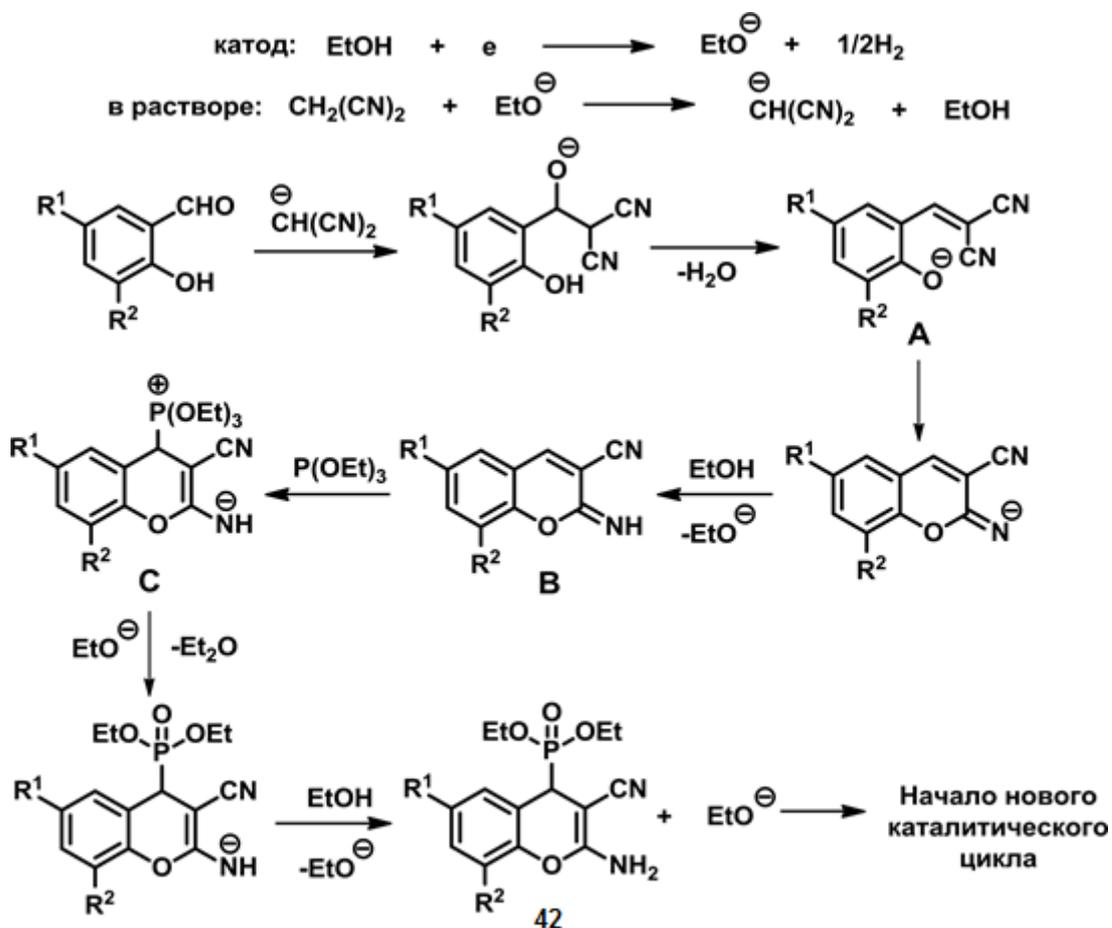


Схема 39

Заключение

Проведенный анализ литературных данных свидетельствует о том, что накоплен определенный экспериментальный материал по каскадным и мультикомпонентным реакциям салициловых альдегидов и С-Н кислот. Хотя первые работы в этой области были сделаны в 1977 и 1984 гг, каскадные и мультикомпонентные реакции салициловых альдегидов и С-Н кислот привлекли серьезное внимание исследователей лишь в начале 2000-х гг.

Все описанные в литературе методы подразделяются на две группы. К первой группе методов относятся реакции с использованием классической органической и “зеленой” химии. Этим процессам, как правило, требуются длительное время реакции, высокая температура и использование значительных количеств катализаторов (20-450 мольных %). Во многих случаях также требуется сложный синтез катализатора, который к тому же занимает продолжительное время. Кроме того, в реакциях с использованием классической органической химии для очистки конечных соединений часто требуются дополнительные процедуры, такие как колоночная хроматография или перекристаллизация. Методы “зеленой” химии являются более предпочтительными, поскольку помимо экологичности процессов они позволяют получать практически чистые целевые соединения с очень высокими выходами за довольно короткое время, не требуя при этом сложного оборудования.

Ко второй группе методов относятся реакции с использованием электрохимических процессов, а именно реакции, протекающие в бездиафрагменном электролизере.

Преимуществами бездиафрагменного электролиза, помимо технологической простоты и высокого выхода целевого соединения, является

электронейтральность системы в целом. Это обстоятельство позволяет проводить процесс в исключительно мягких условиях с высокой селективностью, что позволяет осуществить синтез соединений, чувствительных к кислотам/щелочам; в связи с этим развитие данной области электроорганического синтеза представляется перспективным.

Суммируя вышеизложенное, следует отметить, что в настоящее время весьма перспективным является метод основного катализа каскадных и мультикомпонентных реакций салициловых альдегидов и С-Н кислот.

Данная диссертационная работа посвящена созданию и развитию этого направления в органической химии – каскадным и мультикомпонентным реакциям салициловых альдегидов и С-Н кислот, инициируемых основаниями.

Глава 2. Мультикомпонентные трансформации салициловых альдегидов и С-Н кислот

(Обсуждение результатов)

Из анализа литературных данных по каскадным и мультикомпонентным реакциям салициловых альдегидов и С-Н кислот следует, что данные процессы были осуществлены как с помощью методов классической органической химии, так и с помощью электрохимического инициирования. Для методов классической органической химии в каскадных и мультикомпонентных реакциях альдегидов и С-Н кислот характерны высокие температуры, длительное время реакций и использование значительных количеств катализаторов – 20-450 мольных % (см. раздел 1.1).

Вместе с тем, анализ литературных данных свидетельствует о том, что мультикомпонентные процессы, протекающие без растворителя или в эмульсии растворителей, имеют несомненные преимущества как перед электрохимическими процессами, так и перед методами с использованием классической органической химии, рассмотренными в литературном обзоре.

Различные С-Н кислоты, такие как 4-гидрокси-6-метилпирин-2-он, циклические кетоны и 1-метил-4-гидроксихинолин-2-он, не только обладают высоким синтетическим потенциалом, но и являются ключевыми фрагментами многих природных биологически активных соединений и современных лекарственных средств, а также относятся к соединениям, активно взаимодействующим с биологическими рецепторами и широко известными как “privileged medicinal scaffolds” [67].

В связи с вышеизложенным, в настоящей работе были проведены исследования мультикомпонентных трансформаций салициловых альдегидов и С-Н кислот, а именно:

- салициловых альдегидов, малононитрила и 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она;
- салициловых альдегидов, циклических кетонов и 2-х эквивалентов малононитрила;
- изатинов, циклических кетонов и 2-х эквивалентов малононитрила;
- салициловых альдегидов, малононитрила и 1-метил-4-гидроксихинолин-2(1*H*)-она.

Данные реакции были реализованы методами классической органической химии в наиболее оптимальных вариантах проведения реакции, а также без растворителя или в эмульсии растворителя.

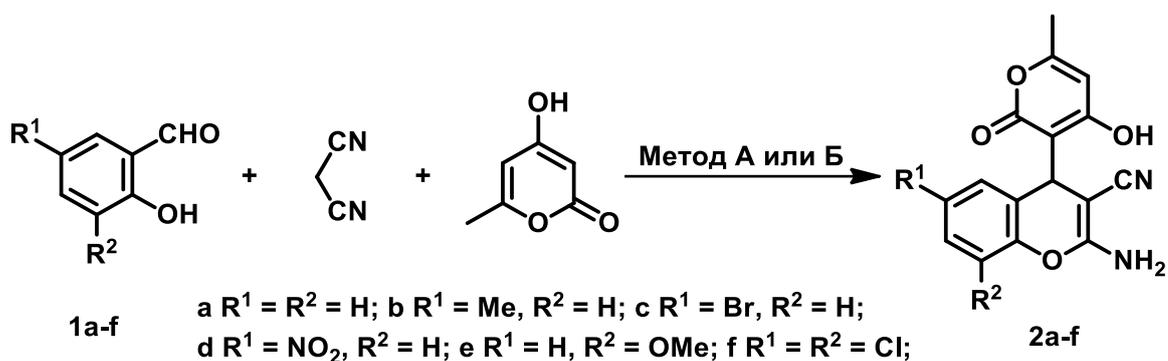
В главе “Обсуждение результатов” введена новая нумерация соединений, схем, таблиц.

2.1 Мультикомпонентные трансформации салициловых альдегидов и С-Н кислот в замещенные 2-амино-4H-хромены

2.1.1 Мультикомпонентная трансформация салициловых альдегидов, малононитрила и 4-гидрокси-6-метил-2H-пиран-2-она в 2-амино-4-(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2H-пиран-3-ил)-4H-хромен-3-карбонитрилы [68]

Как отмечено в литературном обзоре, ранее в нашей исследовательской группе был обнаружен новый тип каскадных и мультикомпонентных процессов, которые осуществляются в эмульсии растворителя [48]. Они получили название “on-solvent” реакций. Инициирование процесса происходит за счет генерации аниона из С-Н кислоты.

На первом этапе данного исследования была изучена неизвестная ранее мультикомпонентная трансформация салициловых альдегидов **1a-g**, малононитрила и 4-гидрокси-6-метил-2H-пиран-2-она (Схема 1, Таблица 1, Метод А или метод Б).



Метод А: NaOAc, EtOH, 30 мин., т. комн

Метод Б: NaOAc или KF, в ступке, 15 мин., т. комн

Схема 1

Ранее неизвестные 2-амино-4-(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2*H*-пиран-3-ил)-4*H*-хромен-3-карбонитрилы **2a-g** были впервые получены при проведении этого исследования с выходами 85-96% в мягких условиях (при комнатной температуре) в этаноле (Метод А, Таблица 1) [68].

Выяснилось, что реакция салицилового альдегида **1a**, малононитрила и 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она в этаноле, при комнатной температуре, в присутствии 10% моль NaOAc в качестве катализатора протекает в течение 30 мин (эксп. 2, Таблица 1) с образованием 2-амино-4-(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2*H*-пиран-3-ил)-4*H*-хромен-3-карбонитрила **2a** с выходом 96%. Уменьшение времени реакции до 15 мин приводит к образованию 2-амино-4-(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2*H*-пиран-3-ил)-4*H*-хромен-3-карбонитрила **2a** с выходом 72% (эксп. 3, Таблица 1).

Таблица 1. Мультикомпонентная трансформация салициловых альдегидов **1a-g**, малононитрила и 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она в этаноле в 2-амино-4*H*-хромены **2a-g**^[a].

№	Салициловый альдегид	Время, мин	2-амино-4 <i>H</i> - хромен	Выход (%) ^[b]
1	1a	60	2a	96
2	1a	30	2a	96
3	1a	15	2a	72
4	1b	30	2b	87
5	1c	30	2c	86
6	1d	30	2d	94
7	1e	30	2e	88
8	1f	30	2f	92
9	1g	30	2g	99

[a] Метод А: 5 ммоль салицилового альдегида, 5 ммоль малононитрила, 5 ммоль 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она, 0.5 ммоль NaOAc, 10 мл этанола, комнатная температура.

[b] Выход выделенных 2-амино-4-(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2*H*-пиран-3-ил)-4*H*-хромен-3-карбонитрилов **2a-g**.

Структура соединений **2a-g** была подтверждена данными ЯМР ¹H, ЯМР ¹³C, ИК спектроскопии, масс-спектрометрии и масс-спектрометрии высокого разрешения, а для соединения **2d** также данными рентгеноструктурного анализа (РСА), представленными на рис. 1.

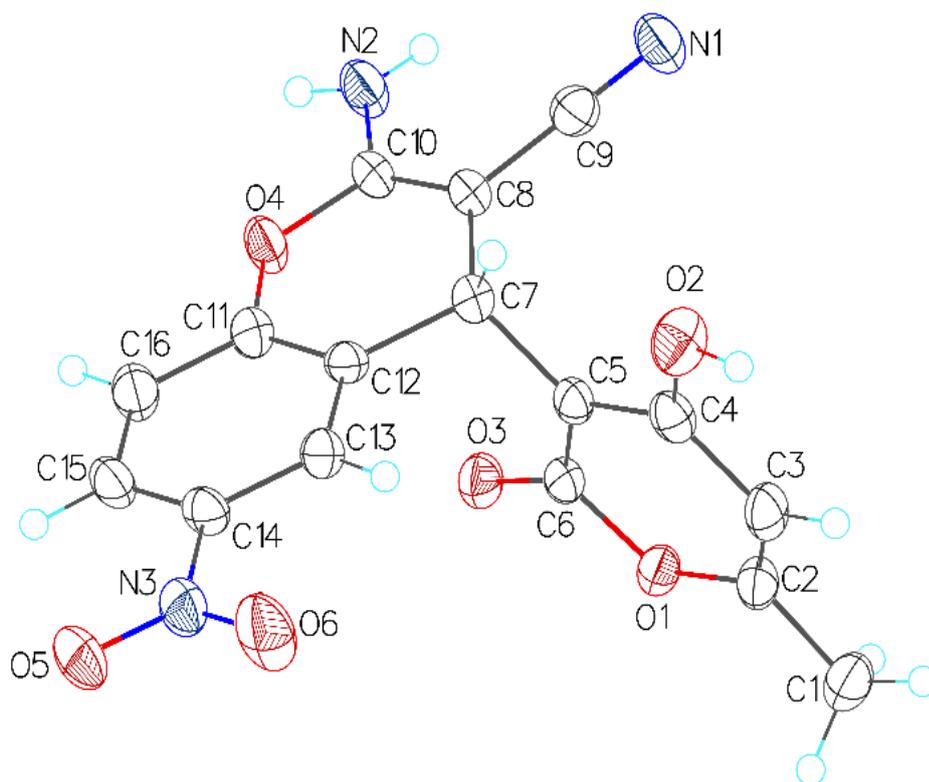


Рис. 1. Общий вид соединения **2d** в кристалле. Атомы представлены эллипсоидами тепловых вращений ($p = 50\%$).

На следующем этапе работы, с целью проведения реакции в экологически наиболее приемлимых условиях, была также тщательно исследована мультикомпонентная “solvent-free” и “on-solvent” трансформация салицилового альдегида **1a**, малонитрила и 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она в 2-амино-4-(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2*H*-пиран-3-ил)-4*H*-хромен-3-карбонитрил **2a** (Таблица 2).

Таблица 2. “Solvent-free” и “on-solvent” мультикомпонентная трансформация салицилового альдегида **1a**, малононитрила и 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она^[a].

№	Основание, мол. %	Добавка, мл	Время, мин	Выход 2a , (%) ^[b]
1	-	-	15	26 ^[b]
2	AcONa, 10	-	15	60 ^[b]
3	AcONa, 10	H ₂ O, 2	15	73 ^[b]
4	AcONa, 10	EtOH, 2	15	85 ^[c]
5	AcONa, 10	EtOH, 2	20	85 ^[c]
6	AcONa, 20	EtOH, 2	15	86 ^[c]
7	KF, 10	-	15	71 ^[b]
8	KF, 10	H ₂ O, 2	15	79 ^[b]
9	KF, 10	EtOH, 2	15	90 ^[c]
10	KF, 20	EtOH, 2	15	89 ^[c]
11	KF, 10	MeOH, 2	15	80 ^[c]
12	KF, 10	PrOH, 2	15	86 ^[c]

[a] Метод **Б**: 2 ммоль салицилового альдегида, 2 ммоль 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она, 2 ммоль малононитрила растирали в ступке при комнатной температуре.

[b] Выход по ЯМР ¹H.

[c] Выход выделенного 2-амино-4-(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2*H*-пиран-3-ил)-4*H*-хромен-3-карбонитрила **2a**.

“Solvent-free” реакция салицилового альдегида **1a**, малононитрила и 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она в отсутствии катализатора при растирании

в ступке в течение 15 мин (эксп. 1, Таблица 2) привела к образованию 4-пиранозамещенного 2-амино-4*H*-хромена **2a** с выходом всего лишь 26%. В присутствии 10 мол. % NaOAc в качестве катализатора, 2-амино-4*H*-хромен **2a** был получен с выходом 60% (эксп. 2, Таблица 2). Использование 10 мол. % NaOAc в “on-water” условиях [4] привело к хорошему выходу (73%) соединения **2a** (эксп. 3, Таблица 2). Соединение **2a** было получено с 85% выходом при использовании 10 мол. % NaOAc в “on-solvent” условиях [69], а время реакции составило 15 мин. KF оказался более эффективным катализатором в данной мультикомпонентной реакции по сравнению с NaOAc, увеличив выход соединения **2a** до 90% (эксп. 7-10, Таблица 2).

В оптимальных “on-solvent” условиях (10 мол. % KF в качестве катализатора, 2 мл этанола, растирание в ступке, время реакции – 15 мин), замещенные 2-амино-4*H*-хромены **2a-g** были получены с высокими 80-90% выходами в течение всего лишь 15 мин (Таблица 3). Так как по окончании реакции образуются практически чистые 4-пиранозамещенные 2-амино-4*H*-хромены **2a-g**, реакцию смесь фильтруют, а осадок промывают водой (2×2 мл), сушат и выделяют чистые 4-пиранозамещенные 2-амино-4*H*-хромены **2**. Таким образом, по проведению процесса и выделению соединений, разработанный нами одностадийный “on-solvent” метод синтеза замещенных 2-амино-4-(1*H*-пиразол-4-ил)-4*H*-хроменов **2a-g** близок к т.н. “идеальному синтезу” [70,71].

Таблица 3. Мультикомпонентная “on-solvent” трансформация салициловых альдегидов **1a-g**, малонитрила и 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она в 2-амино-4*H*-хромены **2a-g**^[a].

№	Салициловый альдегид	2-амино-4 <i>H</i> -хромен	Выход (%) ^[b]
1	1a	2a	90
2	1b	2b	82
3	1c	2c	83
4	1d	2d	86
5	1e	2e	80
6	1f	2f	88
7	1g	2g	90

[a] Метод **Б**: 2 ммоль салицилового альдегида **1**, 2 ммоль малонитрила, 2 ммоль 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она, 0.2 ммоль KF, 2 мл этанола, растирание в ступке при комнатной температуре в течение 15 мин.

[b] Выход выделенных 2-амино-4-(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2*H*-пиран-3-ил)-4*H*-хромен-3-карбонитрилов **2a-g**.

С учетом вышеприведенных результатов и данных о механизмах каскадной “solvent-free” трансформации салициловых альдегидов и малонитрила [17], а также салициловых альдегидов и цианоацетатов [20], был предложен следующий механизм для катализируемой KF мультикомпонентной трансформации из салициловых альдегидов **1**, малонитрила и 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она в 4-пиранозамещенные 2-амино-4*H*-хромены **2** (Схема 2).

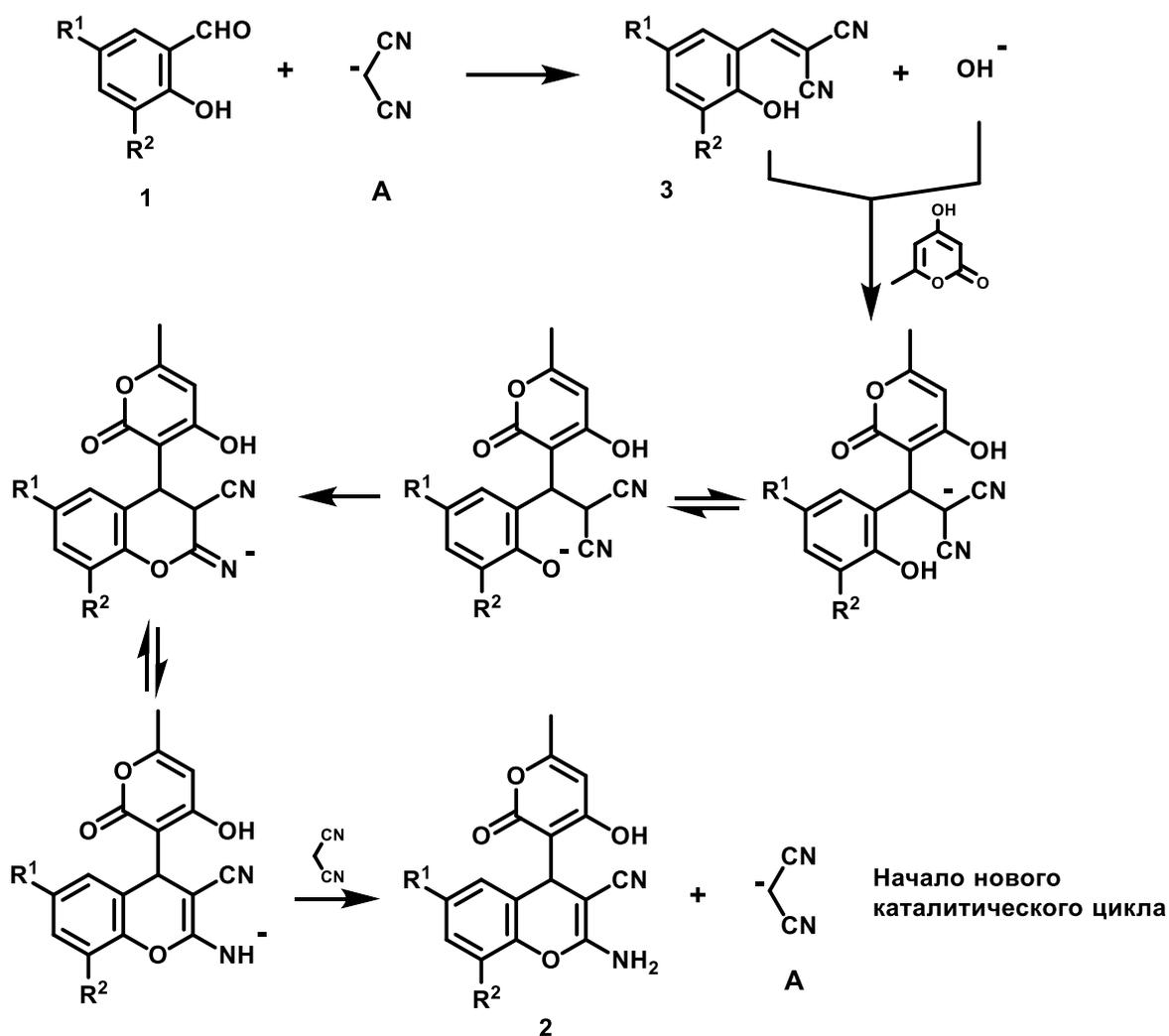


Схема 2

Инициирование каталитического цикла начинается с депротонирования малононитрила под действием KF, которое приводит к образованию аниона малононитрила А. Затем происходит конденсация Кневенагеля аниона А с салициловым альдегидом 1 с отщеплением гидроксид аниона и образованием аддукта Кневенагеля 3 [72]. Последующее, катализируемое гидроксид-анионом, присоединение по Михаэлю 4-гидрокси-6-метил-2H-пиран-2-она к электрон-дефицитному аддукту Кневенагеля 3 приводит к соответствующему 4-пиранозамещенному 2-амино-4H-хромену 2 с регенерацией аниона малононитрила, который начинает новый каталитический цикл (Схема 2).

Таким образом, ацетат натрия или фторид калия, используемые в качестве катализатора, способствуют протеканию быстрой и селективной мультикомпонентной трансформации салициловых альдегидов,

малононитрила и 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она в 4-пиранозамещенные 2-амино-4*H*-хромены **2**. Этот процесс реализован как в этиловом спирте, так и в “*on-solvent*” (спиртовая эмульсия) условиях с высокими выходами. Этот новый процесс открывает удобный и эффективный одностадийный способ получения нового типа замещенных 2-амино-4*H*-хроменов, являющихся перспективными соединениями для лечения различных воспалительных процессов, а также в других видах биомедицинской практики, характерной для использования замещенных 2-амино-4*H*-хроменов. 2-Амино-4*H*-хромены, содержащие нитрильную группу, используются при лечении артритов различных типов и применяются в терапии многих видов рака. Так, цианозамещенный бензопиранопиримидин **I** используется при лечении артритов (Схема 3) [73]. 2-Амино-3-циано-4*H*-хромен **II** (MX58151) обладает множественным действием против клеток рака молочной железы, клеток рака легкого, рака толстой кишки. Кроме того, **II** (MX58151) перспективен при лечении видов раковых опухолей, устойчивых к действию других известных противораковых средств, таких как Taxol и Taxotere (Схема 3) [74, 75].

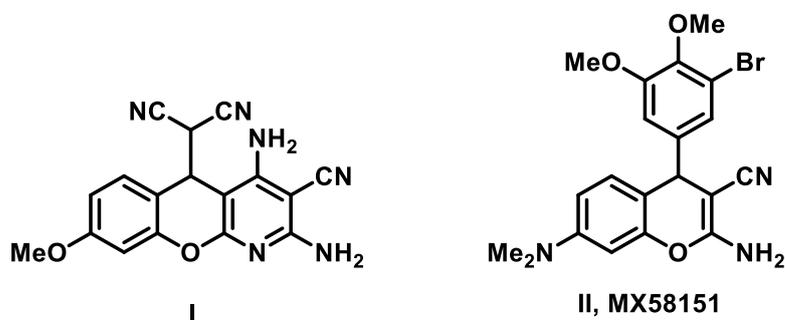


Схема 3

В разработанном каталитическом процессе используется простое оборудование; он легко реализуется, является экологически чистым и может использоваться в промышленном производстве. Полученные результаты представляют собой новую синтетическую концепцию применения “*on-solvent*” реакций в мультикомпонентных процессах и позволяют сочетать их экологические преимущества с синтетическими достоинствами мультикомпонентных процессов.

2.1.2 Псевдо-четырёхкомпонентная трансформация салициловых альдегидов, циклических кетонов и 2-х эквивалентов малононитрила в 4-[2-(дицианометилен)циклические или гетероциклические]-2-амино-4H-хромены [76]

На следующем этапе исследований мультикомпонентных трансформаций салициловых альдегидов и С-Н кислот была изучена псевдо-четырёхкомпонентная трансформация салициловых альдегидов **1a-c,e,h-j**, циклических кетонов **4a-f** и 2-х молекул малононитрила в соответствующие 4-[2-(дицианометилен)циклические или гетероциклические]-2-амино-4H-хромены **5a-l** в мягких условиях (Схема 4).

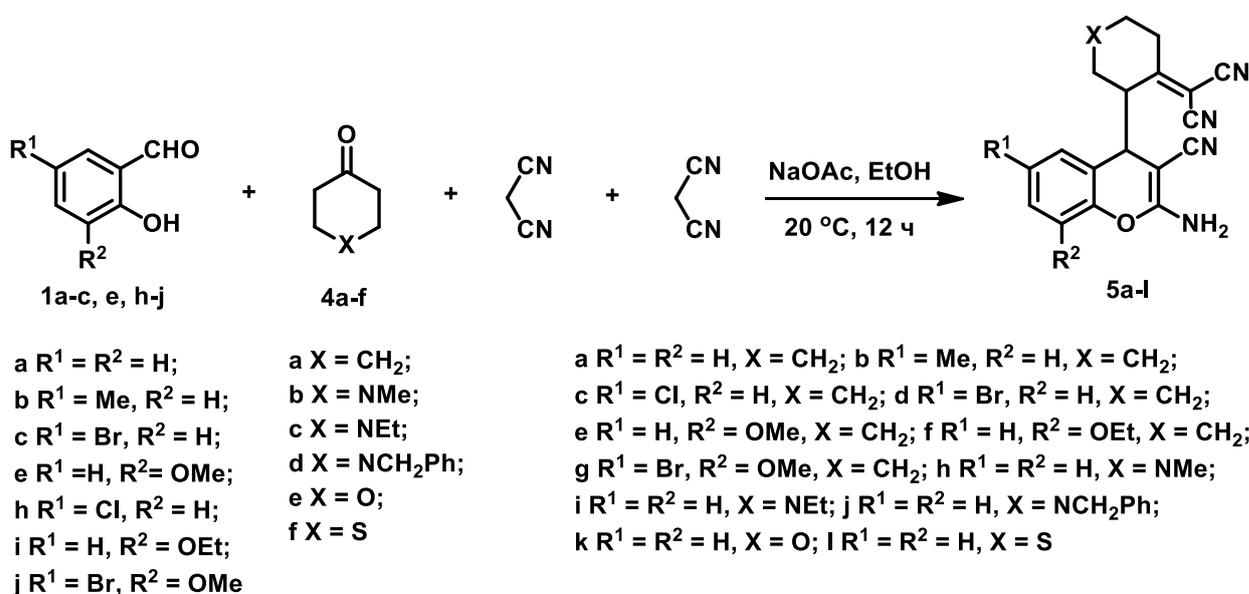


Схема 4

В поисках оптимальных условий проведения реакции первоначально была тщательно исследована мультикомпонентная “on-solvent” трансформация салицилового альдегида **1a**, циклогексанона **4a** и 2-х молекул малононитрила, выбранная в качестве модельной реакции (Схема 5). Результаты реакции представлены в таблице 4.

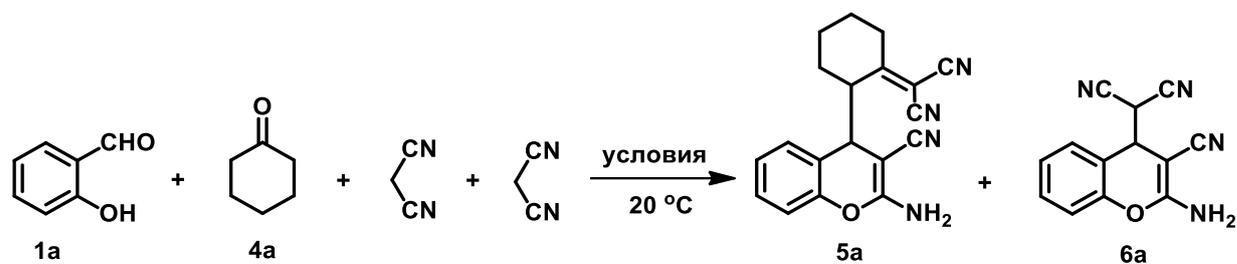


Схема 5

Таблица 4. Псевдо-четырёхкомпонентная трансформация салицилового альдегида **1a**, циклогексанона **4a** и 2-х молекул малононитрила в соответствующие 2-амино-4*H*-хромены **5a** и **6a**^[a].

№	Основание, ммоль	Время (ч)	Выход 5a ^[b, c] (%)	Выход 6a ^[b] (%)
1	-	12	-	92 ^d
2	NaOAc, 0.1	1	74	20
3	NaOAc, 0.1	3	83	8
4	NaOAc, 0.1	4	85	4
5	NaOAc, 0.1	6	88	2
6	NaOAc, 0.1	12	90 ^d	-
7	Et ₃ N, 0.1	12	69 ^d	-

[a] 1 ммоль салицилового альдегида **1a**, 1 ммоль циклогексанона **4a**, 2 ммоль малононитрила, 3 мл этанола, 20°C.

[b] Выход по ЯМР ¹H.

[c] Соотношение диастереомеров 1:1 по данным ЯМР спектроскопии.

[d] Выход выделенных 2-амино-4*H*-хроменов **5a** и **6a**.

На первом этапе процесс был проведен в отсутствие основания (Таблица 4, эксп. 1), и был получен только (2-амино-3-циано-4*H*-хромен-4-ил)малононитрил **6a** с выходом 92% (время реакции – 12 ч). Добавление мягкого основания (NaOAc) кардинально повлияло на реакцию и привело к образованию смеси соединений **5a** и **6a** (Таблица 4, эксп. 2-5) с преобладанием соединения **5a**. Увеличение времени реакции до 12 ч привело к образованию чистого 2-амино-4*H*-хромена **5a** с 90% выходом (Таблица 1, эксп. 6). В аналогичной реакции с триэтиламино, взятым в качестве катализатора, был получен 2-амино-4*H*-хромен **5a** с выходом только 69% (Таблица 1, эксп. 7).

В оптимальных “on-solvent” условиях (10 мол. % NaOAc в качестве катализатора, 3 мл этанола, перемешивание при комнатной температуре, время реакции – 12 ч), замещенные 2-амино-4*H*-хромены **5a-l** были получены с высокими 71-90% выходами (Таблица 5). Выяснилось, что салициловые альдегиды, содержащие как электронодонорные, так и электроноакцепторные группы, реагировали одинаково хорошо (Таблица 5, эксп. 1-7). Что касается карбонильной компоненты, в этом псевдо-четырёхкомпонентном процессе, наряду с циклогексаноном, использовались также гетероциклические кетоны, такие как различные пиперидин-4-оны, 4*H*-пиран-4-он и 4*H*-тиопиран-4-он, которые привели к образованию соответствующих замещенных 2-амино-4*H*-хроменов **5h-l** с выходами 72-93% (Таблица 5, эксп. 8-12).

Таблица 5. Псевдо-четырёхкомпонентная трансформация салициловых альдегидов **1a-c,e,h-j**, циклических кетонов **4a-f** и 2-х молекул малонитрила в 2-амино-3-циано-4*H*-хромены **5a-l**^[a].

№	Салициловый альдегид	Циклический кетон	Конечное соединение, выход (%) ^[b,c]
1	1a	4a	5a , 90
2	1b	4a	5b , 71
3	1c	4a	5c , 73
4	1e	4a	5d , 74
5	1h	4a	5e , 78
6	1i	4a	5f , 77
7	1j	4a	5g , 87
8	1a	4b	5h , 75
9	1a	4c	5i , 72
10	1a	4d	5j , 76
11	1a	4e	5k , 90
12	1a	4f	5l , 93

[a] 1 ммоль салицилового альдегида **1a-c,e,h-j**, 1 ммоль циклогексанона **4a-f**, 2 ммоль малонитрила, 0.1 ммоль NaOAc, 3 мл этанола, 12 ч, 20°C.

[b] Выход выделенных 4-[2-(дицианометилен)циклических или гетероциклических]-2-амино-4*H*-хроменов **5a-l**.

[c] Соотношение диастереомеров 1:1 по данным ЯМР спектроскопии.

С учетом полученных результатов, а также сведений о механизмах мультикомпонентных трансформаций салициловых альдегидов и С-Н кислот, полученных ранее [17, 20, 61, 63, 65], был предложен следующий механизм для псевдо-четырёхкомпонентной трансформации салицилового альдегида **1**, циклического кетона **4** и 2-х эквивалентов малонитрила в 4-[2-(дицианометил)ен]циклические или гетероциклические]-2-амино-4*H*-хромены **5** (Схема 6).

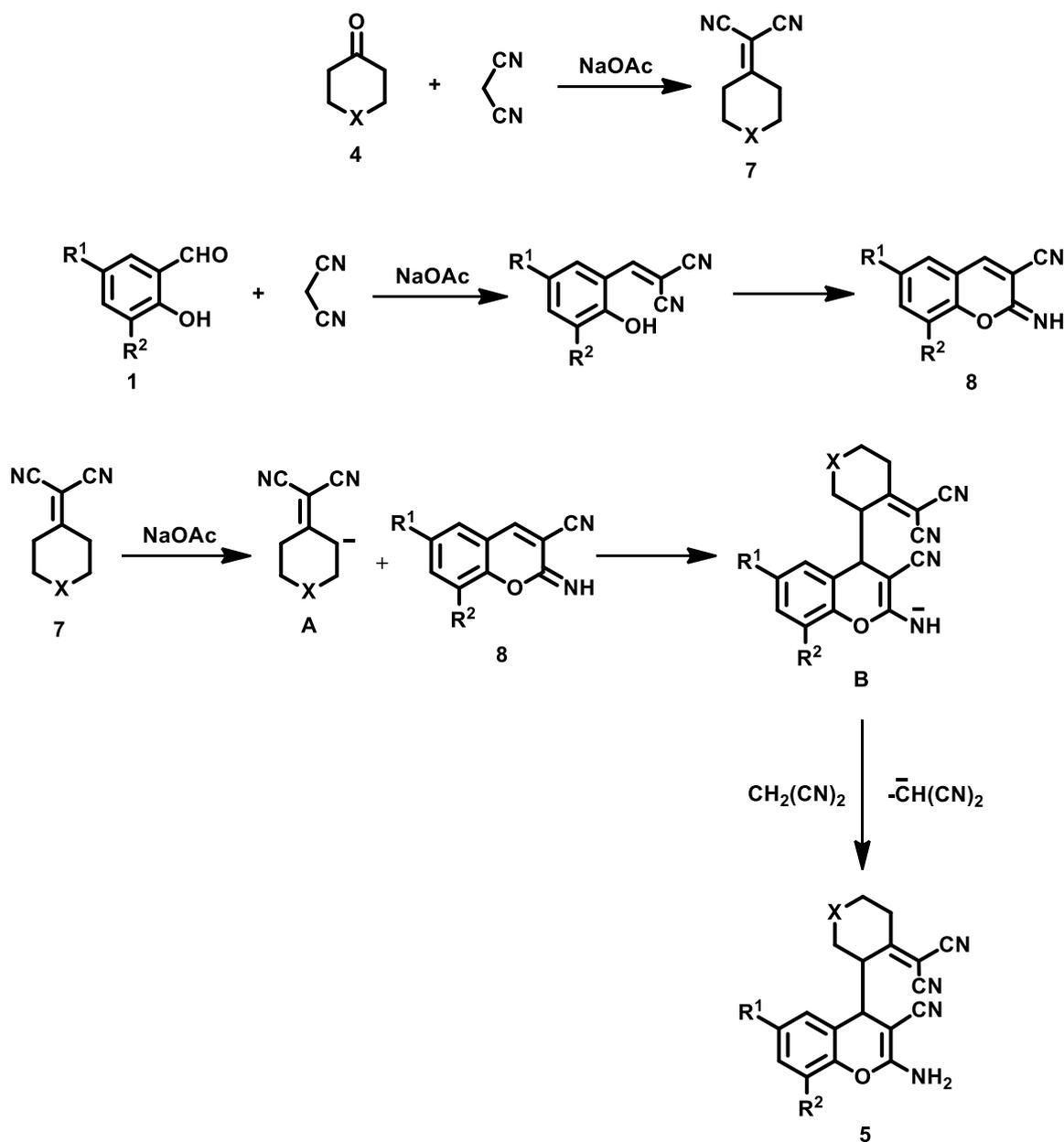


Схема 6

Первая стадия этого мультикомпонентного процесса начинается с конденсации Кневенагеля циклического кетона **4** и малононитрила, под действием NaOAc, с образованием аддукта Кневенагеля **7**. Другой эквивалент малононитрила одновременно реагирует с салициловым альдегидом **1**, приводя в итоге к циклическому имину **8**. Затем, под действием NaOAc, циклоалкилиденмалононитрил **7** образует анион **A**, который, атакуя активированную двойную связь в циклическом имине **8**, приводит к образованию аниона **B**. Дальнейшее взаимодействие аниона **B** с малононитрилом обеспечивает образование 2-амино-4*H*-хромена **5** с регенерацией аниона малононитрила, который инициирует новый каталитический цикл.

Разработанный нами легкий и эффективный псевдо-четырёхкомпонентный процесс приводит к эффективной трансформации салициловых альдегидов, циклических кетонов и 2-х эквивалентов малононитрила в замещенные 2-амино-4*H*-хромены – известный класс соединений с ярко выраженной биологической и фармакологической активностью [73-75].

В данной методике используется простое оборудование, и недорогие исходные материалы. Процесс легко осуществим, а конечные соединения легко выделяются, не требуя дальнейшей очистки.

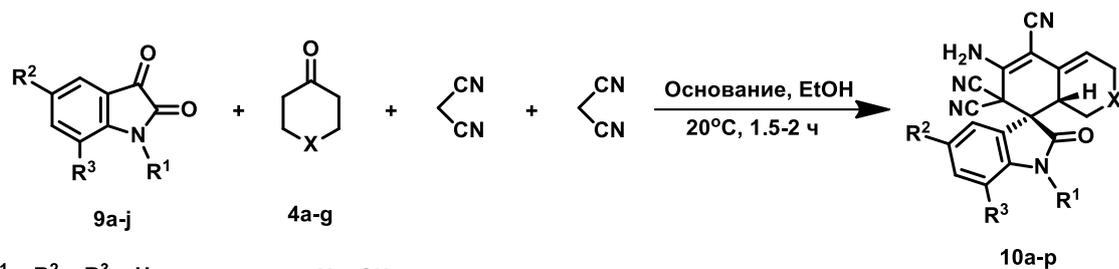
2.1.3 Псевдо-четырёхкомпонентная трансформация изатинов, циклических кетонов и 2-х эквивалентов малононитрила в спиро[индол-3,1'-нафталин]-2',2',4'-трикарбонитрилы [77]

Гетероциклическая спирооксииндольная система широко распространена среди синтетических и природных соединений [78], в том числе цитостатических алкалоидов таких как спиротрипростатины А [79] и В [80], а также стихнофиллин [81]. Уникальное молекулярное строение и ярко выраженная фармакологическая активность спирооксииндолов привлекают к этой гетероциклической системе все возрастающее внимание химиков-органиков [82-85].

Как карбоциклические, так и гетероциклические системы, связанные со спирооксииндольным остатком, в том числе и спироиндол-3,1'-нафталины представляют особый интерес, так как эти соединения являются ингибиторами гистонметилтрансферазы Pr-Set7 и применяются в профилактике и лечении рака [86].

Карбонильная группа изатинов, не связанная с азотом, по своей реакционной способности близка к альдегидной группе. Поэтому на следующем этапе работы нами была изучена псевдо-четырёхкомпонентная реакция изатинов **9a-j**, циклических кетонов **4a-g** и двух эквивалентов малононитрила в присутствии основных катализаторов при комнатной температуре.

В данном исследовании был предложен и изучен новый метод синтеза спирооксииндольных систем с помощью одностадийной псевдо-четырёхкомпонентной конденсации изатинов **9a-j**, циклических кетонов **4a-g** и двух эквивалентов малононитрила в присутствии основных катализаторов при комнатной температуре (Схема 7).



a R¹ = R² = R³ = H;

b R¹ = Et, R² = R³ = H;

c R¹ = CH₂Ph, R² = R³ = H;

d R¹ = Ac, R² = R³ = H;

e R¹ = CH₂CO₂Et, R² = R³ = H;

f R¹ = R³ = H, R² = Me;

g R¹ = R³ = H, R² = Cl;

h R¹ = R³ = H, R² = Br;

i R¹ = R² = H, R³ = Me;

j R¹ = H, R² = R³ = Br;

a X = CH₂;

b X = CHMe;

c X = CHPh;

d X = NAc;

e X = NCO₂Et;

f X = O;

g X = S;

a R¹ = R² = R³ = H, X = CH₂;

b R¹ = Et, R² = R³ = H, X = CH₂;

c R¹ = CH₂Ph, R² = R³ = H, X = CH₂;

d R¹ = Ac, R² = R³ = H, X = CH₂;

e R¹ = CH₂CO₂Et, R² = R³ = H, X = CH₂;

f R¹ = R³ = H, R² = Me, X = CH₂;

g R¹ = R³ = H, R² = Cl, X = CH₂;

h R¹ = R³ = H, R² = Br, X = CH₂;

i R¹ = R² = H, R³ = Me, X = CH₂;

j R¹ = H, R² = R³ = Br, X = CH₂;

k R¹ = R² = R³ = H, X = CHMe;

l R¹ = R² = R³ = H, X = CHPh;

m R¹ = R² = R³ = H, X = NAc;

n R¹ = R² = R³ = H, X = NCO₂Et;

o R¹ = R² = R³ = H, X = O;

p R¹ = R² = R³ = H, X = S;

Схема 7

В поисках оптимальных условий в качестве модельной реакции была выбрана одностадийная псевдо-четырёхкомпонентная трансформация изатина **9a**, циклогексанона **4a** и двух эквивалентов малононитрила. Результаты представлены в таблице 6.

Таблица 6. Мультикомпонентная трансформация изатина **9a**, циклогексанона **4a** и двух эквивалентов малонитрила в спиро[индол-3,1'-нафталин]-2',2',4'-трикарбонитрил **10a**^[a].

№	Растворитель	Основание	Количество основания, ммоль	Время, час	Выход 10a ^[b] (%)
1	MeOH	NaOAc	0.1	1.5	-
2	MeOH	NaOAc	0.1	3	45
3	EtOH	NaOAc	0.1	3	53
4	EtOH	NaOAc	0.2	3	61
5	EtOH	NaOAc	0.2	12	63
6	EtOH	NH ₄ OAc	0.2	3	59
7	EtOH	NaOH	0.1	3	30
8	EtOH	DBU	0.1	3	35
9	EtOH	NEt ₃	0.1	1.5	65
10	EtOH	NEt ₃	0.2	1.5	85
11	EtOH ^[c]	NEt ₃	0.2	1.5	41
12	<i>n</i> -PrOH	NEt ₃	0.2	1.5	73

[a] Изатин **9a** (1 ммоль), циклогексанон **4a** (1 ммоль), малонитрил (2 ммоль), EtOH (3 мл), 20 °C.

[b] Выход выделенного спиро[индол-3,1'-нафталин]-2',2',4'-трикарбонитрила **10a**.

[c] Нагревание при 60°C.

В начале исследования этот процесс проводили в спиртах при комнатной температуре в присутствии NaOAc в качестве катализатора (Таблица 6, эксп. 1-5). В реакционной смеси через 1,5 ч присутствовали только аддукты Кневенагеля – изатилиденмалононитрил и циклогексиденмалононитрил (Таблица 6, эксп. 1). При увеличении времени реакции вдвое (3 ч) был получен спиро[индол-3,10-нафталин]-2',2',4'-трикарбонитрил **10a** с умеренным выходом 45% (Таблица 6, эксп. 2). Замена MeOH на EtOH позволила получить соединение **10a** с выходом 53% (табл. 1, эксп. 3). Этанол оказался лучшим растворителем и, поэтому, далее использовался для скрининга катализатора. Были исследованы различные основания, такие как NH₄OAc, NaOH и DBU (Таблица 6, эксп. 6-8). Установлено, что использование NH₄OAc не оказывает существенного влияния на этот процесс, тогда как NaOH и DBU менее эффективны. Значительное улучшение выхода соединения **10a** было достигнуто, при использовании в качестве катализатора NEt₃ (Таблица 6, эксп. 9-12). Одностадийная мультикомпонентная трансформация изатина **9a**, циклогексанона **4a** и малононитрила протекала гладко, и соединение **10a** было получено с хорошим выходом 85% (Таблица 6, эксп. 10).

В найденных оптимальных условиях (EtOH в качестве растворителя, NEt₃ в качестве катализатора, температура 20 °C, время реакции 1,5 часа) изатины **9a-j**, циклические кетоны **4a-g** и малононитрил были превращены в соответствующие замещенные тетрациклические спирооксииндолы **10a-p** с выходами 60-90% (Таблица 7).

Таблица 7. Мультикомпонентная трансформация изатинов **9a-j**, циклических кетонов **4a-g** и двух эквивалентов малонитрила в спирооксииндолы **10a-p**^[a].

№	Изатин	Циклический кетон	Время, час	Спирооксииндол, выход ^[b] (%)
1	9a	4a	1.5	10a , 85
2	9b	4a	1.5	10b , 86
3	9c	4a	1.5	10c , 90
4	9d	4a	1.5	10d , 65
5	9e	4a	1.5	10e , 62
6	9f	4a	1.5	10f , 68
7	9g	4a	2	10g , 61
8	9h	4a	2	10h , 63
9	9i	4a	2	10i , 60
10	9j	4a	2	10j , 81
11	9a	4b	2	10k , 68
12	9a	4c	1.5	10l , 72
13	9a	4d	1.5	10m , 66
14	9a	4e	1.5	10n , 60
15	9a	4f	2	10o , 73
16	9a	4g	2	10p , 77

[a] Изатин **9a** (1 ммоль), циклогексанон **4a** (1 ммоль), малонитрил (2 ммоль), NEt₃ (0.2 ммоль), EtOH (3 мл), 20 °C.

[b] Выход выделенных спиро[индол-3,1'-нафталин]-2',2',4'-трикарбонитрилов **10a-p**.

Разработанная мультимпонентная методика оказалась общей, так как во всех случаях наблюдались хорошие и оптимальные выходы (60-90%) тетрациклических спирооксииндолов **10a-p**. Реакция протекала гладко как с циклогексаноном, так и с замещенными циклогексанонами. *N*-замещенные пиперидин-4-оны также успешно были трансформированы в соответствующие спирооксииндолы (Таблица 7, эксп. 11-14). Применение тетрагидро-4*H*-пиран-4-она **4f** и тетрагидро-4*H*-тиопиран-4-она **4g** в процессе позволило получить соответствующие спиросоединения **10o** и **10p** с выходами 73% и 77% соответственно (Таблица 7, эксп. 15 -16).

Спирооксииндолы **10a-j,m-p** имеют два асимметрических центра, а спирооксииндолы **10k,l** – три, но в спектрах ЯМР всех этих соединений был идентифицирован только один набор сигналов. Таким образом, во всех случаях образуется единственный диастереомер.

Цис-положение карбонильной группы и протона на атоме *трет*-С в бициклической системе является характерной и предпочтительной ориентацией для соединений такого типа [87, 88]. Таким образом, для спирооксииндолов **10a-j,m-p** была предложена конфигурация (3*R**,8*a*'*R**). Для подтверждения этой структуры спирооксииндолов был проведен рентгеноструктурный анализ соединения **10a**, который однозначно выявил представленную на рис. 2 (3*R**,8*a*'*R**)-конфигурацию.

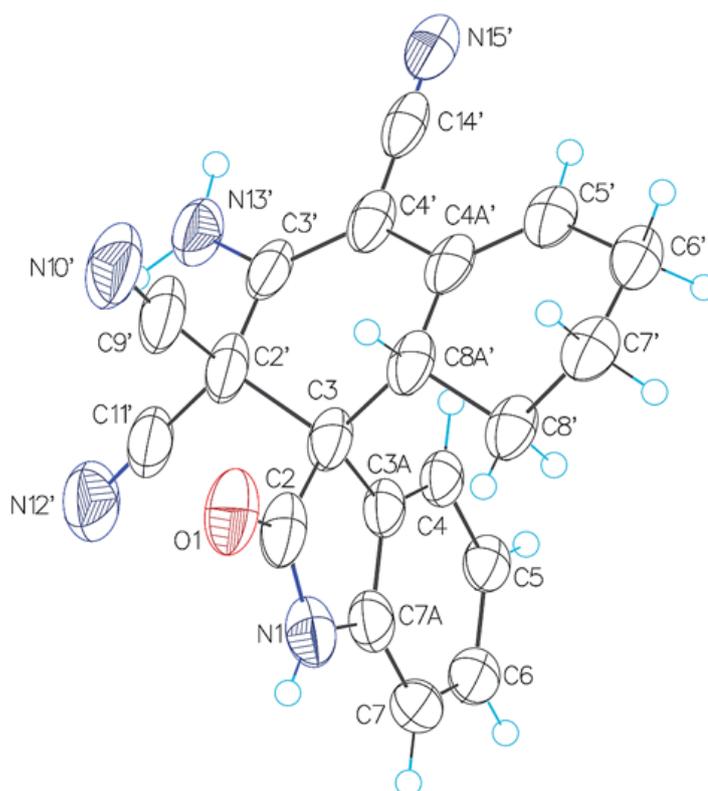


Рис. 2. Общий вид соединения **10a** в кристалле. Атомы представлены в виде сфер, эллипсоидами тепловых перемещений ($p = 50\%$).

Цис-положение двух протонов на атомах *tert*-C между фрагментом CH_2 в бициклической системе для спироксииндолов **10k,l** было установлено на основе корреляции NOESY данных протонов (Рис. 3).

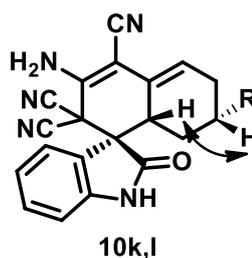


Рис. 3. Взаимодействия NOESY для соединений **10k,l**.

Таким образом, для спироиндолов **10k,l** была установлена конфигурация ($3R^*, 7'R^*, 8a'R^*$).

С учетом вышеприведенных результатов и данных о механизмах мультикомпонентных трансформаций изатинов и C-H кислот [89-94], был

предложен следующий механизм одностадийной псевдо-четырёхкомпонентной реакции изатинов **9**, циклических кетонов **4** и двух эквивалентов малононитрила в присутствии триэтиламина в спиртах при комнатной температуре (Схема 8).

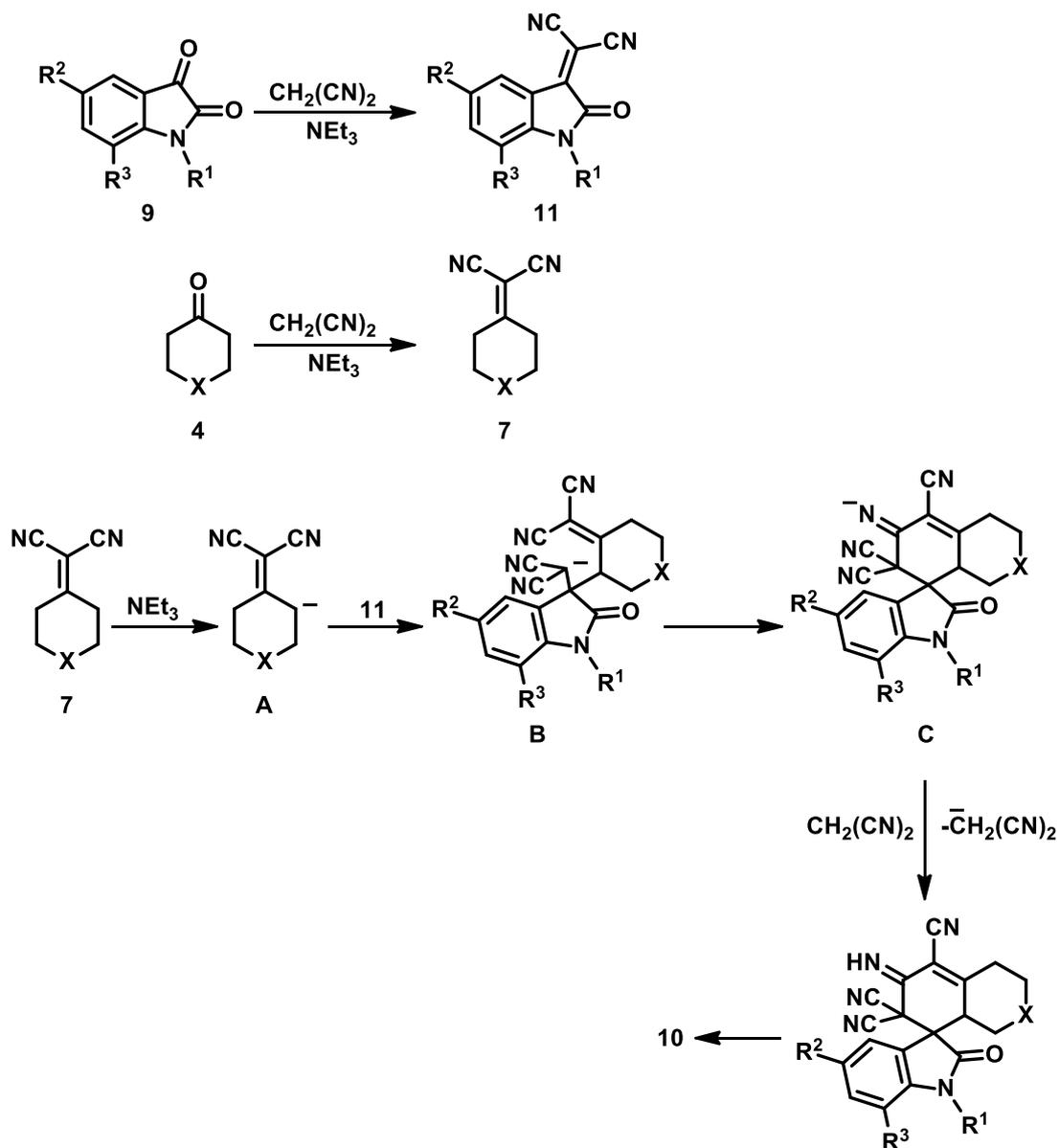


Схема 8

Этот мультикомпонентный процесс начинается с индуцированной основанием конденсации Кневенавеля изатина **9** и малононитрила и приводит к изатилиденмалононитрилу **11** (Схема 8). Другой эквивалент малононитрила одновременно реагирует с циклическим кетоном **4**, с образованием аддукта **7** (Схема 8). Затем, под действием NEt_3 циклический аддукт **7** образует анион

A, который атакует активированную двойную связь изатилиденмалонитрила **11** с дальнейшей циклизацией в анион **C**. Последний взаимодействует с малонитрилом, приводя к спирооксииндолу **10** с одновременной регенерацией аниона малонитрила для продолжения каталитического цикла.

Таким образом, простой каталитический псевдо-четырёхкомпонентный процесс обеспечивает эффективную стереоселективную трансформацию изатинов **9a-j**, циклических кетонов **4a-g** и двух эквивалентов малонитрила в замещенные спиро[индол-3,1'-нафталин]-2',2',4'-трикарбонитрилы **10a-p** с 60-90% выходами. Замещенные спиро[индол-3,1'-нафталин]-2',2',4'-трикарбонитрилы – класс соединений, применяющихся в профилактике и лечении раковых заболеваний, а также являющихся ингибиторами гистон метилтрансферазы Pr-Set7.

Этот новый каталитический псевдо-четырёхкомпонентный процесс является удобным способом получения замещенных спирооксииндолов – перспективных соединений для проведения биомедицинских исследований [82-86]. В разработанном каталитическом процессе используется простое оборудование и доступные реагенты, при этом конечные соединения легко выделяются и не требуют дальнейшей очистки.

2.2 Мультикомпонентные трансформации салициловых альдегидов и С-Н кислот в 4H-пирано[3,2-с]хинолины

2.2.1 Мультикомпонентная трансформация салициловых альдегидов, малононитрила и 4-гидрокси-1-метилхинолин-2(1H)-она в 2-амино-5,6-дигидро-(2-гидроксифенил)-6-метил-5-оксо-4H-пирано[3,2-с]хинолин-3-карбонитрилы [95]

В этом разделе приведены данные исследования мультикомпонентной трансформации салициловых альдегидов **1**, малононитрила и 4-гидрокси-1-метилхинолин-2(1H)-она.

Мультикомпонентная “solvent-free” реакция салицилового альдегида **1a**, малононитрила и 4-гидрокси-1-метилхинолин-2(1H)-она, в присутствии AcONa в качестве катализатора, при растирании в ступке неожиданно привела к образованию 2-амино-5,6-дигидро-4-(2-гидроксифенил)-6-метил-5-оксо-4H-пирано[3,2-с]хинолин-3-карбонитрила **13a** с выходом 19% вместо ожидаемого хроменового соединения **12a** (Схема 9; Таблица 8, эксп. 1).

В данном случае осуществлен новый тип мультикомпонентного процесса (нехроменового типа), в котором салициловый альдегид реагирует как обычный ароматический альдегид и не участвует в формировании хроменовой системы. Ранее нами был применен одностадийный электрокаталитический мультикомпонентный подход к получению пирано[3,2-с]хинолинового каркаса из бензальдегидов, малононитрила и 4-гидрокси-1-метилхинолин-2(1H)-она [96]. Однако когда этот электрокаталитический подход был использован нами в случае с салициловым альдегидом **1a** (Схема 8), то пирано[3,2-с]хинолин **13a** был получен с выходом всего лишь 42% (данные ЯМР спектроскопии) вместе с

хроменовым соединением 2-(2-амино-3-циано-4*H*-хромен-4-ил)малононитрилом **6a** с выходом 25% (данные ЯМР).

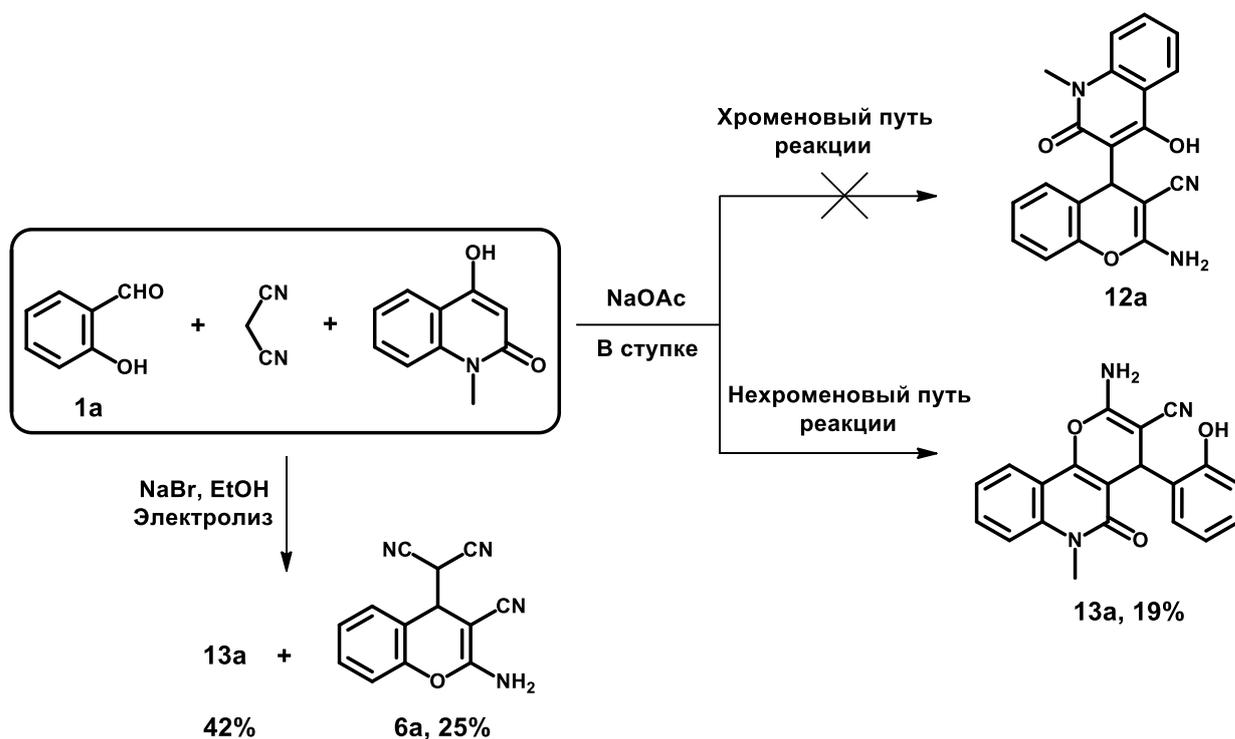
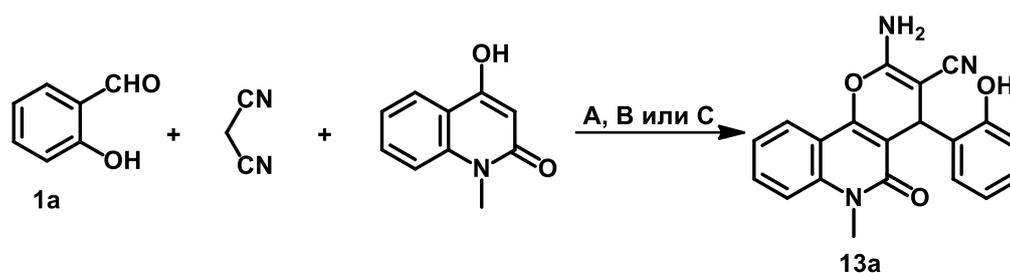


Схема 9

4*H*-пирано[3,2-*c*]хинолиновая система представляет особый интерес в связи с тем, что она содержится во многих природных алкалоидах [97-99], обладающих противовоспалительной [100] и ингибирующей рост раковых клеток [101] активностью. Недавно было обнаружено, что 4*H*-пирано[3,2-*c*]хинолины обладают низкой наномолекулярной антипролиферативной активностью, а также вызывают апоптоз в раковых клеточных линиях человека [102,103].

На следующем этапе работы в поисках оптимальных “on-water” и “on-solvent” условий процесса исследовалась инициируемая AcONa мультикомпонентная трансформация салицилового альдегида **1a**, малононитрила и 4-гидрокси-1-метилхинолин-2(1*H*)-она в 4*H*-пирано[3,2-*c*]хинолин **13a** (Схема 10, Таблица 8).



A - solvent-free, в ступке; B - 'on water' в ступке; C - 'on solvent' в ступке или при перемешивании

Схема 10

Таблица 8. Мультикомпонентная трансформация салицилового альдегида **1a**, малононитрила и 4-гидрокси-1-метилхинолин-2(1*H*)-она^[a]

№	Основание, мол. %	Растворитель, мл	Условия	Время, мин	Выход 13a , (%)
1	AcONa, 10	-	в ступке, 25 °C	10	19 ^[b]
2	AcONa, 10	H ₂ O, 2	в ступке, 25 °C	10	35 ^[b]
3	KF, 10	H ₂ O, 2	в ступке, 25 °C	10	29 ^[b]
4	AcONa, 10	EtOH, 2	в ступке, 25 °C	10	45 ^[b]
5	AcONa, 10	EtOH, 2	перемешивание, 78 °C	10	93 ^[c]
6	AcONa, 10	EtOH, 2	перемешивание, 78 °C	3	95 ^[c]
7	AcONa, 10	EtOH+H ₂ O, 1+1	перемешивание, 78 °C	3	63 ^[c]
8	AcONa, 10	MeOH, 2	перемешивание, 64 °C	10	87 ^[c]
9	AcONa, 10	<i>n</i> -PrOH, 2	перемешивание, 80 °C	10	79 ^[c]

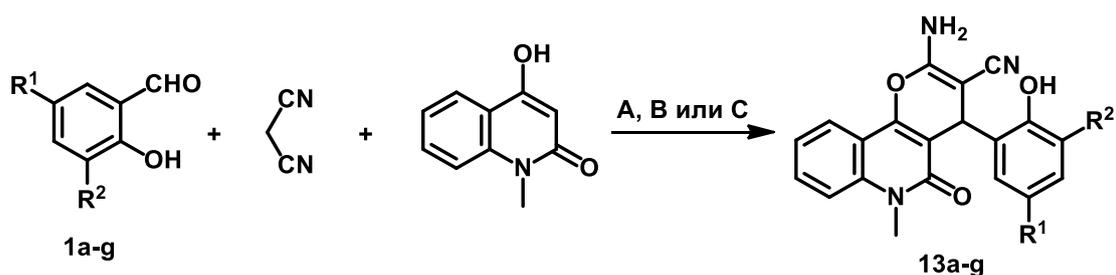
[a] Эмульсия салицилового альдегида **1a** (5 ммоль, 0.61 г), малононитрила (5 ммоль, 0.33 г), 4-гидрокси-1-метил-хинолин-2(1*H*)-она (5 ммоль, 0.88 г) и NaOAc (0.5 ммоль, 40 мг).

[b] Выход по данным ЯМР спектроскопии.

[c] Выход выделенного пирано[3,2-*c*]хинолина **13a**.

Мультикомпонентная реакция салицилового альдегида **1a**, малонитрила, и 4-гидрокси-1-метилхинолин-2(1*H*)-она в присутствии AcONa без растворителя приводит к соединению **13a** с выходом всего лишь 19% (Таблица 6, эксп. 1). “On-water” реакция салицилового альдегида **1a**, малонитрила, и 4-гидрокси-1-метилхинолин-2(1*H*)-она в присутствии AcONa или KF приводит к соединению **13a** с выходами 35% и 29% соответственно (Таблица 6, эксп. 2 и 3). При проведении реакции методом “on-solvent” с этанолом (эксп. 4) выход увеличивается до 45%. Повышение температуры до 78°C (эксп. 5) увеличивает выход до 93%. Наилучший выход (95%) был достигнут при проведении реакции в виде эмульсии в этаноле в присутствии AcONa в качестве катализатора при 78°C в течение 3 мин (эксп. б), что сопоставимо по времени с процессами под воздействием микроволнового излучения.

В найденных оптимальных условиях (10 мол % AcONa, 78°C, время реакции 3 мин, небольшие добавки этанола (2 мл, 1,6 г; общий вес органических соединений более чем 1,8 г), необходимые, чтобы суспендировать смесь), 2-амино-5,6-дигидро-4-(2-гидроксифенил)-6-метил-5-оксо-4*H*-пирано[3,2-*c*]хинолин-3-карбонитрилы **13a-g** были получены с высокими выходами 88-98% (Схема 11, Таблица 9).



a R¹ = R² = H; b R¹ = H, R² = OMe; c R¹ = Me, R² = H; d R¹ = Br, R² = H;
e R¹ = NO₂, R² = H; f R¹ = R² = Cl; g R¹ = Br, R² = OMe

A - solvent-free, в ступке; B - 'on water' в ступке; C - 'on solvent' в ступке или при перемешивании

Схема 11

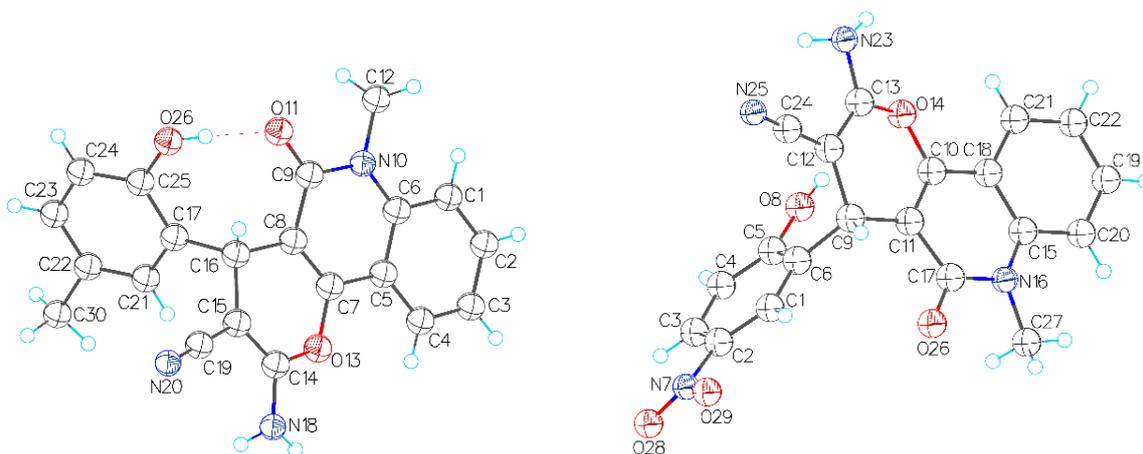
Таблица 9. Мультикомпонентная “on-solvent” трансформация салициловых альдегидов **1a-g**, малонитрила и 4-гидрокси-1-метилхинолин-2(1*H*)-она в пирано[3,2-*c*]хинолины **13a-g**^[a]

№	Салициловый альдегид	R ¹	R ²	Пирано[3,2- <i>c</i>]хинолин	Выходы соединений 13a-g , (%) ^[b]
1	1a	H	H	13a	95
2	1b	H	OMe	13b	95
3	1c	Me	H	13c	88
4	1d	Br	H	13d	88
5	1e	NO ₂	H	13e	98
6	1f	Cl	Cl	13f	95
7	1g	Br	OMe	13g	92

[a] Эмульсию салицилового альдегида **1** (5 ммоль), малонитрила (5 ммоль, 0.33 г), 4-гидрокси-1-метил-хинолин-2(1*H*)-она (5 ммоль, 0.875 г) и NaOAc (0.5 ммоль, 40 мг) интенсивно перемешивали в 2 мл этанола в 5 мл колбе в течение 3 мин при 78 °С.

[b] Выход выделенных пирано[3,2-*c*]хинолинов **13a-g**.

Для подтверждения структуры **13** был выполнен порошковый рентгенофазовый анализ (РФА) для соединений **13c** и **13e**. Результаты представлены на рис. 4 и в Экспериментальной части.



13c

13e

Рис. 4. Структура соединений **13c** и **13e**. Атомы представлены в виде сфер, эллипсоидами тепловых перемещений ($p = 50\%$).

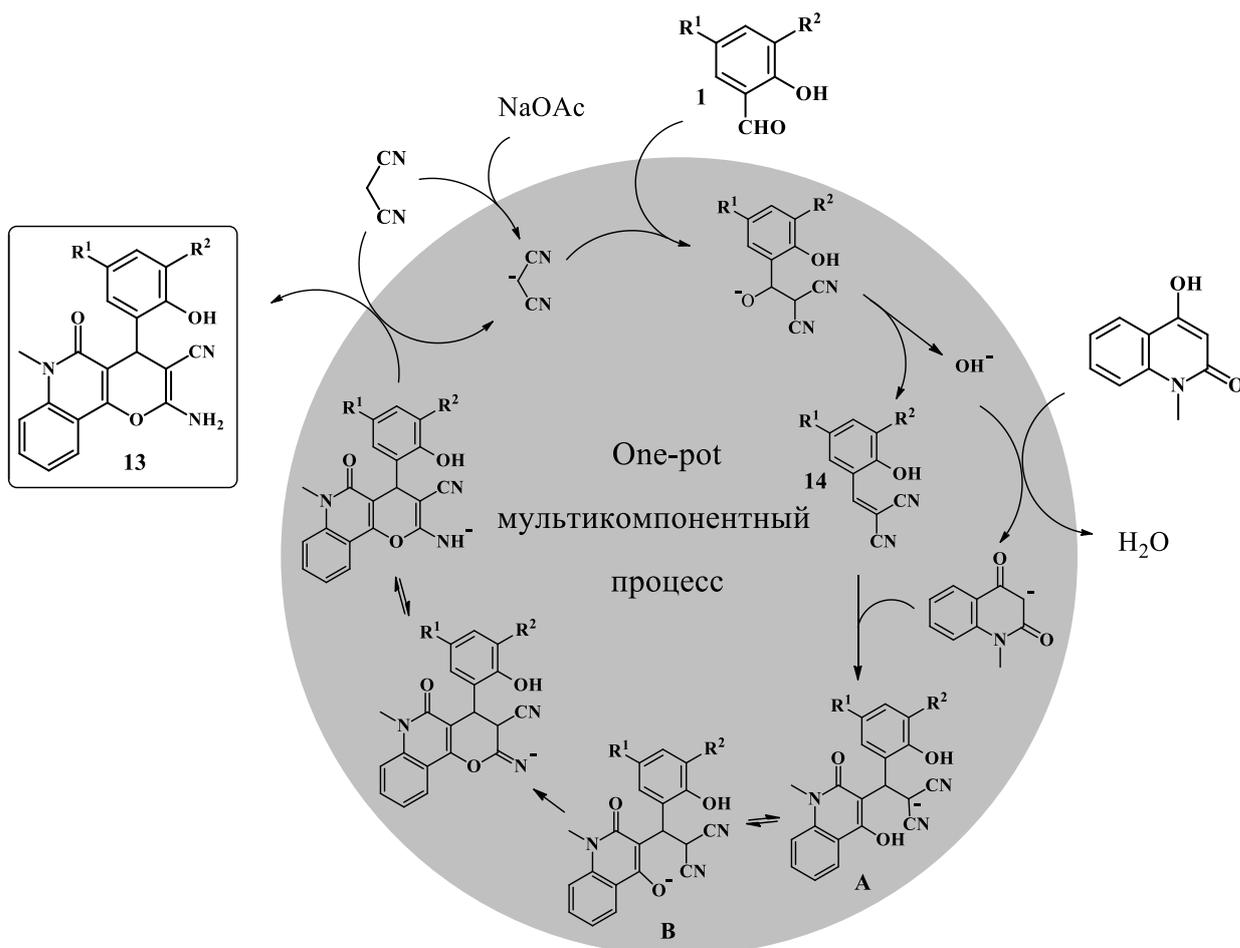


Схема 12

Стадия инициирования каталитического цикла начинается с депротонирования малонитрила под действием AcONa , что приводит к аниону малонитрила (Схема 12). Затем в растворе происходит конденсация Кневенагеля салицилового альдегида **1** с анионом малонитрила с отщеплением OH^- и формированием соответствующего (2-гидоксибензилиден)малонитрила **14** [104]. Далее OH^- катализирует присоединение по Михаэлю 4-гидрокси-1-метилхинолин-2(1*H*)-она к аддукту Кневенагеля **14** с образованием аниона **A** как ключевого интермедиата. Его таутомеризация в анион **B** с последующей внутримолекулярной циклизацией приводит к соответствующему 4*H*-пирано[3,2-*c*]хинолину **13** с регенерацией аниона малонитрила на последней стадии, после которой начинается новый каталитический цикл в результате взаимодействия аниона малонитрила с другой молекулой салицилового альдегида **1**.

Однако, если анион **A** превращается в анион **C**, то реакция проходит по “хромоновому пути” (Схема 13).

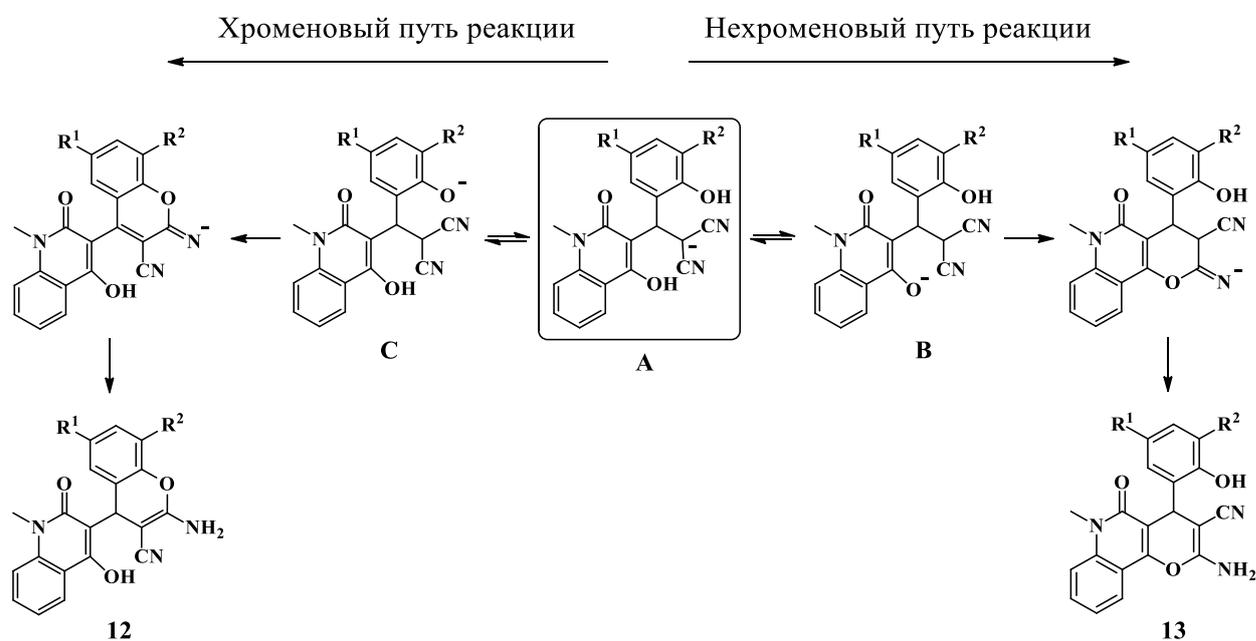
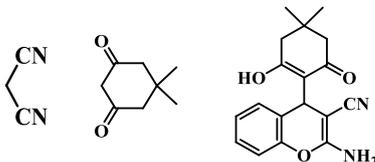
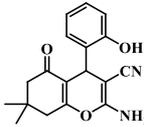
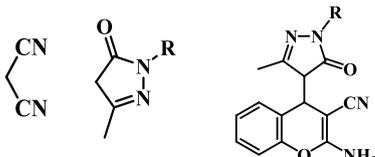
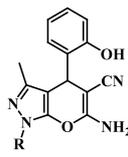


Схема 13

Путь реакции зависит от условий процесса. Известны процессы, в которых, в зависимости от условий, формируется либо хромоновый, либо нехромоновый продукт. Примеры таких реакций приведены в Таблице 10.

Таблица 10. Хромоновый и нехромоновый пути трехкомпонентных реакций салицилового альдегида **1a**.

№	Продукт хромонового типа	Условие; ссылка	Продукт нехромонового типа	Условие; ссылка
1		InCl ₃ , EtOH, 20 °С; [105]		Катализатор, ^[a] H ₂ O, 100 °С; [106]
2		InCl ₃ , EtOH, 20 °С; [105]		Катализатор, ^[b] solvent-free, rt; [107]

[a] Поли 1-этил-3-винилимидазолий гидроксид, покрытый магнитными наночастицами.

[b] Гептакис(6-дезоксиг-6-амино)-β-циклодекстрин.

Как видно из Таблицы 8, катализатор имеет решающее значение для пути реакции. Так, InCl₃ способствует образованию аниона, подобному **C**, а затем приводит к внутримолекулярной циклизации и, соответственно, к хромоновой структуре **12**. Другие катализаторы реализуют нехромоновый путь процесса через формирование аниона, подобного **B** и приводят к структуре **13**.

Таким образом, простым методом, в “on-solvent” условиях реализована быстрая (3 мин) и селективная мультикомпонентная трансформация салициловых альдегидов, малонитрила и 4-гидрокси-1-метилхинолин-2(1*H*)-она в замещенные 4*H*-пирано[3,2-*c*]хинолины – перспективные соединения для различных биомедицинских целей и потенциально обладающих противовоспалительной и противораковой активностью, с

выходами 88-98%. Данный процесс реализуется по нехромоновому пути реакции. Разработанная методика проста и легко осуществима. Пирано[3,2-с]хинолины кристаллизуются непосредственно из реакционной смеси.

Глава 3. Экспериментальная часть

Температуры плавления измерены на аппарате Gallenkamp.

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C получены на приборах “Bruker AM-300” и “Bruker Avance II 300” в растворах дейтеродиметилсульфоксида. Химические сдвиги в спектрах ЯМР приведены в шкале δ (м. д.) относительно ТМС. Константы спин-спинового взаимодействия J приводятся в Гц.

ИК-спектры сняты на спектрометре “Bruker ALPHA-T FT-IR”. Использовалась прессовка с KBr. Частоты поглощения приведены в cm^{-1} .

Масс-спектры (70 эВ) получены на спектрометре “Finningan MAT INCOS 50” с прямым вводом образца.

Масс-спектры высокого разрешения (ионизация электрораспылением) получены на спектрометре “Bruker micrOTOF II”. Внешняя и внутренняя калибровка осуществлена с помощью калибровочного раствора для ионизации электроспреем фирмы Fluka.

Элементный анализ выполнен в лаборатории микроанализа ИОХ РАН.

Рентгеноструктурный анализ осуществлен в Лаборатории рентгеноструктурных исследований ФГБУН ИНЭОС РАН. Рентгенодифракционные исследования всех соединений проводили на CCD дифрактометрах Bruker APEX II, Bruker SMART 1000 и Bruker D8 Advance Vario при 120 °К, 150 °К и 100 °К соответственно (MoK α -излучение, графитовый монохроматор, ω -сканирование). Структуры расшифрованы прямым методом и уточнены МНК в анизотропном полноматричном приближении по F^2_{hkl} . Положение атомов водорода, связанных с атомами углерода, уточнялось в модели наездника, атомы водорода, связанные с гетероатомами, уточнялись изотропно.

Исходные C-H кислоты и реагенты – препараты фирм “Aldrich”, “Fluka”, “Merck”, и “Acros”.

Фторид калия, ацетат натрия – реактивы марки “ч”.

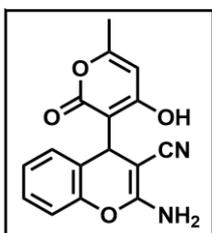
3.1 Мультикомпонентные трансформации салициловых альдегидов и С-Н кислот в 2-амино-4H-хромены

3.1.1. Мультикомпонентная трансформация салициловых альдегидов, малонитрила и 4-гидрокси-6-метил-2H-пиран-2-она в 2-амино-4H-хромен-3-карбонитрилы [68]

Общая методика проведения мультикомпонентной трансформации салициловых альдегидов 1a-g, малонитрила и 4-гидрокси-6-метил-2H-пиран-2-она в 2-амино-4H-хромен-3-карбонитрилы 2a-g:

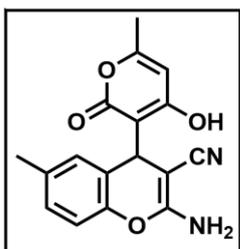
1). **Метод А:** Раствор 5 ммоль салицилового альдегида **1**, 5 ммоль малонитрила, 5 ммоль 4-гидрокси-6-метил-2H-пиран-2-она и 0.5 ммоль NaOAc в 10 мл этанола перемешивали в 25 мл колбе при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем реакционную смесь охладили до $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 1 ч, осадок отфильтровали и высушили, в результате чего получили чистый 2-амино-4H-хромен-3-карбонитрил **2**.

2). **Метод Б:** Смесь 2 ммоль салицилового альдегида **1**, 2 ммоль малонитрила, 2 ммоль 4-гидрокси-6-метил-2H-пиран-2-она, 10 мольных % катализатора и 2 мл этанола растирали в ступке в течение 15 мин. Затем полученную смесь перенесли на фильтр, остаток промыли водой (2×2 мл) и высушили, в результате чего получили чистый 2-амино-4H-хромен-3-карбонитрил **2**.

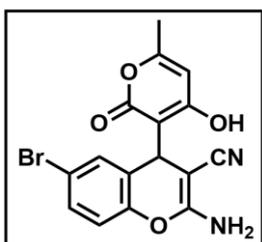


2-Амино-4-(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2H-пиран-3-ил)-4H-хромен-3-карбонитрил (2a): светло-желтые кристаллы; выход 96% (Метод А), 90% (Метод Б); т. пл. $154-155\text{ }^{\circ}\text{C}$; ИК (KBr): 3439, 3340, 3204, 2187, 1658, 1580, 1448, 1407, 1295,

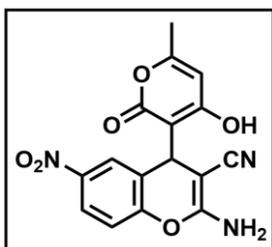
1267 cm^{-1} ; HRMS (ESI): 319.0702 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{NaO}_4$: 319.0689; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 2.12 (с, 3H, CH_3), 4.97 (с, 1H, CH), 5.93 (с, 1H, CH), 6.61 (с, 2H, NH_2), 6.86-7.06 (м, 3H, Ar), 7.12–7.20 (м, 1H, Ar), 11.65 (уш. с, 1H, OH); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 19.4, 29.4, 53.0, 100.6, 103.9, 115.2, 121.0, 122.7, 124.0, 127.5, 128.2, 149.5, 160.8, 161.1, 163.5, 167.0.



2-Амино-4-(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2H-пиран-3-ил)-6-метил-4H-хромен-3-карбонитрил (2b): светло-желтые кристаллы; выход 87% (Метод А), 82% (Метод Б); т. пл. 179–180 °С; ИК (KBr): 3464, 3355, 3131, 2189, 1656, 1583, 1498, 1404, 1289, 1269 cm^{-1} ; HRMS (ESI): 333.0853 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{NaO}_4$: 333.0864; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 2.14 (с, 3H, CH_3), 2.18 (с, 3H, CH_3), 4.93 (с, 1H, CH), 5.99 (с, 1H, CH), 6.60 (с, 2H, NH_2), 6.75 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H, Ar), 6.80 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H, Ar), 6.96 (д д, $J_1 = 8.2$ Гц, $J_2 = 2.0$ Гц, 1H, Ar), 11.55 (уш. с, 1H, OH); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 19.4, 20.2, 29.5, 52.6, 100.0, 104.3, 115.1, 121.0, 121.9, 127.8, 128.2, 133.0, 147.5, 161.3 (2C), 163.2, 165.5.



2-Амино-6-бром-4-(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2H-пиран-3-ил)-4H-хромен-3-карбонитрил (2c): желтые кристаллы; выход 86% (Метод А), 83% (Метод Б); т. пл. 174–175 °С; ИК (KBr): 3472, 3315, 3193, 2197, 1658, 1583, 1478, 1403, 1285, 1257 cm^{-1} ; HRMS (ESI): 396.9809 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{NaO}_4$: 396.9794; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 2.14 (с, 3H, CH_3), 4.98 (с, 1H, CH), 6.01 (с, 1H, CH), 6.75 (с, 2H, NH_2), 6.90 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H, Ar), 7.05 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H, Ar), 7.34 (д д, $J_1 = 8.6$ Гц, $J_2 = 2.0$ Гц, 1H, Ar), 11.80 (уш. с, 1H, OH); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 19.4, 29.4, 52.4, 100.0, 103.8, 115.4, 117.8, 120.5, 125.0, 130.0, 130.5, 148.9, 160.9, 161.8, 163.1, 165.9.



2-Амино-4-(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2H-пиран-3-ил)-6-нитро-4H-хромен-3-карбонитрил (2d): желтые

кристаллы; выход 94% (Метод А), 86% (Метод Б); т. пл.

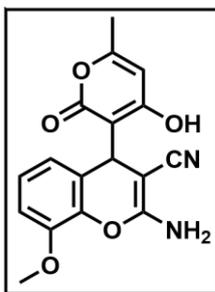
181-182 °С; ИК (KBr): 3458, 3330, 3193, 2195, 1689, 1579,

1527, 1407, 1340, 1257 cm^{-1} ; HRMS (ESI): 364.0538 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{NaO}_6$: 364.0540; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 2.12 (с, 3H, CH_3), 5.08 (с, 1H, CH), 6.04 (с, 1H, CH), 6.94 (с, 2H, NH_2), 7.18 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H, Ar), 7.76 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H, Ar), 8.06 (д д, $J_1 = 8.9$ Гц, $J_2 = 2.1$ Гц, 1H, Ar), 12.00 (уш. с, 1H, OH); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 19.5, 29.5, 52.6, 100.0, 103.7, 116.7, 120.1, 123.5, 123.6, 123.9, 143.4, 154.1, 160.4, 162.1, 163.2, 166.2.

Монокристаллы соединения **2d** медленно выращивали из этанола. Выбранный подходящий кристалл поместили на стеклянную иглу и провели измерения на дифрактометре “Bruker APEX II”. Кристалл выдерживался при температуре 120 °К во время съемки. При использовании программы Olex2 [108], структура была решена с помощью программы решения структуры XS [109] с использованием прямых методов и уточнена в пакете уточнения XL [109] методом наименьших квадратов.

Параметры элементарной ячейки соединения **2d**. $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_8$ ($M = 433.41$ г/моль) (**2d**·2EtOH): моноклинная, пространственная группа P21/n (No. 14), $a = 10.5986(7)$ Å, $b = 9.1489(6)$ Å, $c = 21.3199(14)$ Å, $\beta = 95.8340(10)^\circ$, $V = 2056.6(2)$ Å³, $Z = 4$, $T = 120$ К, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.110$ мм⁻¹, $D_{\text{calc}} = 1.400$ г·мм⁻³, 22,948 измеренные отражения ($3.84 \leq 2\theta \leq 56.56$), уникальная величина – 5100 ($R_{\text{int}} = 0.0750$), используемая во всех расчетах. Конечная R_1 была 0.0681 ($> 2\sigma(I)$) и wR_2 была 0.2134 (все данные).

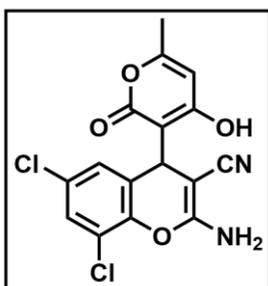
Кристаллографические данные соединения **2d** были депонированы в кембриджский банк структурных данных органических соединений, номер ссылки CCDC 1011885.



2-Амино-4-(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2H-пиран-3-ил)-8-метокси-4H-хромен-3-карбонитрил (2e): светло-желтые

кристаллы; выход 88% (Метод А), 80% (Метод Б); т. пл. 195-196 °С; ИК (KBr): 3478, 3325, 3200, 2195, 1657, 1580, 1484, 1446, 1402, 1270 cm^{-1} ; HRMS (ESI): 349.0792 $[\text{M} + \text{Na}]^+$,

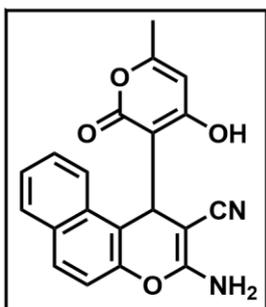
вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{NaO}_5$: 349.0795; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 2.12 (с, 3H, CH_3), 3.79 (с, 3H, OCH_3), 4.96 (с, 1H, CH), 6.00 (с, 1H, CH), 6.51 (д д, $J_1 = 7.2$ Гц, $J_2 = 1.9$ Гц, 1H, Ar), 6.68 (с, 2H, NH_2), 6.82-6.98 (м, 2H, Ar), 11.60 (уш. с, 1H, OH); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 19.3, 29.6, 52.5, 55.5, 99.9, 104.2, 110.4, 119.0, 120.9, 122.9, 123.7, 138.9, 146.6, 161.1, 161.3, 163.0, 165.5.



2-Амино-4-(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2H-пиран-3-ил)-6,8-дихлор-4H-хромен-3-карбонитрил (2f): светло-

желтые кристаллы; выход 92% (Метод А), 88% (Метод Б); т. пл. 211-213 °С; ИК (KBr): 3413, 3310, 3192, 2180, 1693, 1571, 1465, 1408, 1291, 1250 cm^{-1} ; HRMS (ESI): 386.9915 $[\text{M}$

+ $\text{Na}]^+$, вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{NaO}_4$: 386.9910; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 2.15 (с, 3H, CH_3), 5.00 (с, 1H, CH), 6.03 (с, 1H, CH), 6.91 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H, Ar), 6.94 (с, 2H, NH_2), 7.50 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H, Ar), 11.80 (уш. с, 1H, OH); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 19.4, 29.8, 52.6, 99.8, 103.5, 120.0, 120.7, 126.0 (2C), 127.4, 127.7, 144.5, 160.3, 162.0, 163.0, 165.8.



3-Амино-1-(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2H-пиран-3-ил)-1H-бензо[f]хромен-2-карбонитрил (2g): светло-желтые

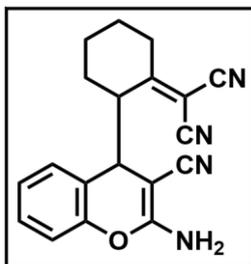
кристаллы; выход 99% (Метод А), 90% (Метод Б); т. пл. 177-178°С; ИК (KBr): 3411, 3331, 3210, 2160, 1703, 1654, 1584, 1425, 1410, 1238, 1083 cm^{-1} ; HRMS (ESI): 369.0851 $[\text{M}$

+ $\text{Na}]^+$, вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{NaO}_4$: 369.0846; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$):

2.10 (с, 3H, CH₃), 5.39 (с, 1H, CH), 5.98 (с, 1H, CH), 6.79 (с, 2H, NH₂), 7.17 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H, Ar), 7.36-7.53 (м, 2H, Ar), 7.82 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H, Ar), 7.85–7.95 (м, 2H, Ar), 12.90 (уш. с, 1H, OH); ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*₆): 19.3, 28.0, 53.3, 100.0, 104.0, 114.2, 116.6, 120.9, 122.7, 123.6, 124.6, 127.0, 128.6 (2C), 130.4, 130.8, 147.9, 161.3, 161.5, 163.3, 166.0.

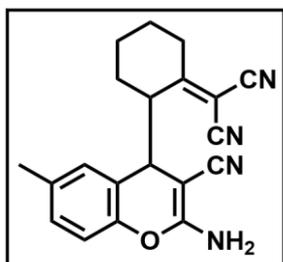
3.1.2. Псевдо-четырёхкомпонентная трансформация салициловых альдегидов, циклических кетонов и 2-х эквивалентов малононитрила в 2-амино-4H-хромен-3-карбонитрилы [76]

Общая методика проведения мультикомпонентной трансформации салициловых альдегидов 1a-c, e, h-j, циклических кетонов 4a-f и 2-х молекул малононитрила в 2-амино-4H-хромен-3-карбонитрилы 5a-l. Смесь 1 ммоль салицилового альдегида **1**, 1 ммоль циклического кетона **4**, 2 ммоль малононитрила, 0.1 ммоль NaOAc и 3 мл этанола перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Затем реакционную смесь отфильтровали, осадок промыли этанолом (2 × 2 мл) и высушили при пониженном давлении, в результате чего получили чистое целевое соединение **5**.



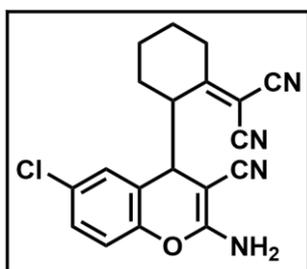
[2-(2-Амино-3-циано-4H-хромен-4-ил)циклогексиден]малононитрил (5a): белый осадок; выход 90% (0.29 г); соотношение диастереомеров 1:1; т. пл. 162-163 °С; ИК (KBr): 3421, 3327, 2940, 2232, 2184, 1581, 1418, 1227 см⁻¹; HRMS (ESI): 339.1207 [M + Na]⁺, вычислено для C₁₉H₁₆N₄NaO: 339.1216; MS (EI): m/z (%) = 171 (100), 146 (25), 81 (32), 55 (36), 41 (25), 39 (29); ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆): 1.35-1.93 (м, 8H), 1.97-2.18 (м, 3H), 2.26-2.39 (м, 1H), 2.56-2.92 (м, 5H), 3.05 (т д, $J_1 = 12.5$ Гц, $J_2 = 4.8$

Гц, 1H), 3.99-4.12 (м, 2H), 6.95 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ar), 7.03-7.40 (м, 11H, Ar, NH₂); ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*₆): 18.9, 19.3, 27.8, 28.0, 28.2, 28.5, 31.1, 31.4, 36.1, 36.6, 50.8, 51.5, 51.9, 52.1, 83.1, 84.6, 110.6, 111.6, 111.7, 112.1, 116.3, 116.4, 120.2, 121.0, 123.4, 123.5, 123.8, 124.3, 127.4, 128.4, 128.5, 129.1, 150.1, 150.7, 163.5, 163.6, 185.6, 185.7.



[2-(2-Амино-6-метил-3-циано-4H-хромен-4-ил)цикло-гексилиден]малононитрил (5b): белый осадок; выход 71% (0.23 г); соотношение диастереомеров 1:1; т. пл. 152-153 °С; ИК (KBr): 3446, 3346, 2240, 2182, 1649, 1587, 1407, 1215 см⁻¹; HRMS (ESI): 353.1355 [M + Na]⁺,

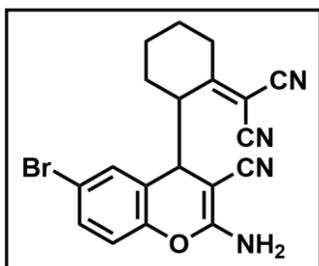
вычислено для C₂₀H₁₈N₄NaO: 353.1373; MS (EI): m/z (%) = 184 (100), 157 (42), 146 (23), 81 (52), 55 (61), 41 (40), 39 (45); ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆): 1.35-1.91 (м, 8H), 1.99-2.15 (м, 3H), 2.25 (с, 3H, CH₃), 2.31 (с, 3H, CH₃), 2.22-2.37 (м, 1H), 2.55-2.91 (м, 5H), 3.04 (т д, $J_1 = 12.5$ Гц, $J_2 = 4.8$ Гц, 1H), 3.90-4.05 (м, 2H), 6.74 (с, 1H, Ar), 6.94 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, Ar), 7.00 (д, $J_1 = 8.1$ Гц, 1H, Ar), 7.07 (с, 1H, Ar), 7.09-7.17 (м, 2H, Ar), 7.20 (с, 2H, NH₂), 7.22 (с, 2H, NH₂); ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*₆): 19.0, 19.3, 20.2, 20.3, 27.8, 27.9, 28.0, 28.5, 31.1, 31.5, 36.2, 36.7, 50.8, 51.6, 51.8, 51.9, 83.0, 84.6, 110.7, 111.5, 111.6, 112.1, 115.9, 116.1, 120.3, 121.1, 123.1, 123.2, 127.7, 128.7, 128.9, 129.1, 132.7, 133.4, 148.1, 148.6, 163.6, 163.8, 185.6, 185.8.



[2-(2-Амино-6-хлор-3-циано-4H-хромен-4-ил)цикло-гексилиден]малононитрил (5c): белый осадок; выход 73% (0.26 г); соотношение диастереомеров 1:1; т. пл. 174-176 °С; ИК (KBr): 3446, 3347, 2239, 2186, 1651, 1584, 1406, 1266, 1183 см⁻¹; HRMS (ESI): 373.0816 [M +

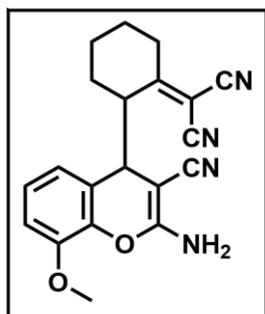
Na]⁺, вычислено для C₁₉H₁₅ClN₄NaO: 373.0827; MS (EI): m/z (%) = 206 (33), 204 (100), 179 (32), 177 (92), 146 (29), 81 (72), 55 (86), 41 (65), 39 (67); ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆): 1.40-1.89 (м, 8H), 1.98-2.17 (м, 3H), 2.25-2.38 (м, 1H),

2.59-2.93 (м, 5H), 3.08 (т д, $J_1 = 13.2$ Гц, $J_2 = 5.1$ Гц, 1H), 4.00-4.16 (м, 2H), 7.04 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H, Ar), 7.10 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H, Ar), 7.17 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H, Ar), 7.31-7.45 (м, 7H, Ar, NH₂); ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*₆): 18.8, 19.3, 27.7 (2C), 28.0, 28.5, 31.0, 31.4, 35.9, 36.3, 50.4, 51.2, 51.6, 51.7, 83.1, 84.9, 110.6, 111.4, 111.5, 112.0, 118.1, 118.4, 119.9, 120.7, 125.5, 125.6, 127.0, 127.6, 128.0, 128.2, 128.3, 128.4, 149.0, 149.5, 163.3, 163.5, 185.1, 185.3.



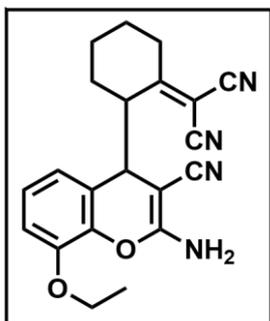
[2-(2-Амино-6-бром-3-циано-4H-хромен-4-ил)цикло-гексилиден]малононитрил (5d): белый осадок; выход 74% (0.29 г); соотношение диастереомеров 1:1; т. пл. 164-166 °С; ИК (KBr): 3478, 3311, 2233, 2192, 1651, 1586, 1416, 1230, 1180 см⁻¹; HRMS (ESI): 417.0302 [M +

Na]⁺, вычислено для C₁₉H₁₅BrN₄NaO: 417.0321; MS (EI): m/z (%) = 250 (100), 248 (94), 223 (49), 221 (47), 146 (25), 81 (55), 55 (53), 41 (45), 39 (49); ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆): 1.39-1.87 (м, 8H), 1.98-2.18 (м, 3H), 2.24-2.37 (м, 1H), 2.58-2.93 (м, 5H), 3.08 (т д, $J_1 = 13.5$ Гц, $J_2 = 5.1$ Гц, 1H), 3.99-4.16 (м, 2H), 7.04 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H, Ar), 7.11 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H, Ar), 7.16 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H, Ar), 7.35 (с, 2H, NH₂), 7.40 (с, 2H, NH₂), 7.46 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H, Ar), 7.48-7.56 (м, 2H, Ar); ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*₆): 18.8, 19.2, 27.7 (2C), 27.9, 28.5, 31.0, 31.4, 35.9, 36.2, 50.4, 51.2, 51.6 (2C), 83.2, 84.9, 110.6, 111.5 (2C), 112.0, 115.4, 115.9, 118.5, 118.7, 119.9, 120.7, 126.0 (2C), 130.0, 131.1, 131.2, 131.3, 149.5, 149.9, 163.2, 163.4, 185.1, 185.2.



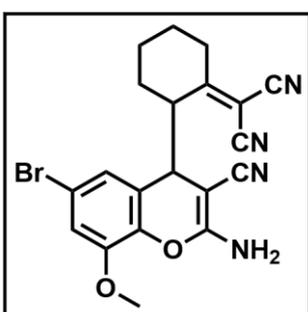
[2-(2-Амино-8-метокси-3-циано-4H-хромен-4-ил)цикло-гексилиден]малононитрил (5e): белый осадок; выход 78% (0.27 г); соотношение диастереомеров 1:1; т. пл. 151-152 °С; ИК (KBr): 3459, 3341, 2932, 2231, 2181, 1637, 1580, 1412, 1207 см⁻¹; HRMS (ESI): 369.1312 [M + Na]⁺, вычислено для C₂₀H₁₈N₄NaO₂: 369.1322; MS (EI): m/z (%) =

201 (99), 200 (100), 146 (25), 81 (72), 55 (66), 41 (47), 39 (44); ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): 1.35-1.90 (м, 8H), 1.97-2.15 (м, 3H), 2.25-2.38 (м, 1H), 2.57-2.91 (м, 5H), 3.02 (т д, $J_1 = 13.6$ Гц, $J_2 = 5.5$ Гц, 1H), 3.81 (с, 3H, OCH₃), 3.83 (с, 3H, OCH₃), 3.98-4.08 (м, 2H), 6.52 (д д, $J_1 = 7.4$ Гц, $J_2 = 1.6$ Гц, 1H, Ar), 6.84 (д д, $J_1 = 7.5$ Гц, $J_2 = 1.6$ Гц, 1H, Ar), 7.01-7.19 (м, 4H, Ar), 7.25 (с, 2H, NH₂), 7.31 (с, 2H, NH₂); ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO- d_6): 18.9, 19.3, 27.8, 27.9, 28.2, 28.6, 31.0, 31.4, 36.2, 36.7, 50.8, 51.4, 51.9, 52.1, 55.7, 55.9, 83.0, 84.6, 110.8, 111.5, 111.6, 111.7, 111.8, 112.1, 118.8, 120.2, 120.3, 121.0, 123.8, 124.2, 124.4, 124.6, 139.3, 140.0, 147.4, 147.5, 163.5, 163.6, 185.7, 185.8.



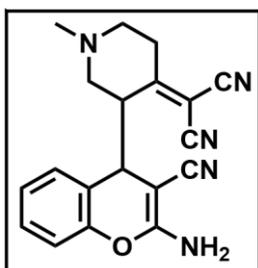
[2-(2-Амино-3-циано-8-этокси-4H-хромен-4-ил)цикло-гексилиден]малононитрил (5f): белый осадок; выход 77% (0.28 г); соотношение диастереомеров 1:1; т. пл. 152-154 °С; ИК (KBr): 3411, 3333, 2942, 2238, 2186, 1649, 1583, 1412, 1202 cm^{-1} ; HRMS (ESI): 383.1464 [$\text{M} + \text{Na}$]⁺, вычислено для C₂₁H₂₀N₄NaO₂: 383.1478; MS (EI): m/z (%) =

215 (98), 214 (100), 146 (33), 81 (70), 55 (63), 41 (40), 39 (47); ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): 1.31 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H, CH₃), 1.36 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H, CH₃), 1.40-1.90 (м, 8H), 1.97-2.15 (м, 3H), 2.25-2.38 (м, 1H), 2.57-2.91 (м, 5H), 3.02 (т д, $J_1 = 13.6$ Гц, $J_2 = 5.5$ Гц, 1H), 3.94-4.20 (м, 6H), 6.51 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, Ar), 6.83 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, Ar), 6.97-7.18 (м, 4H, Ar), 7.22 (с, 2H, NH₂), 7.27 (с, 2H, NH₂); ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO- d_6): 14.5, 14.6, 18.9, 19.3, 27.8, 27.9, 28.2, 28.6, 31.0, 31.4, 36.3, 36.7, 50.8, 51.4, 51.9, 52.1, 64.2, 64.5, 83.0, 84.5, 110.7, 111.6, 111.8, 112.1, 112.7, 113.4, 118.9, 120.1, 120.3, 121.0, 123.7, 124.1, 124.5, 124.7, 139.6, 140.5, 146.4, 146.7, 163.5, 163.6, 185.7, 185.8.

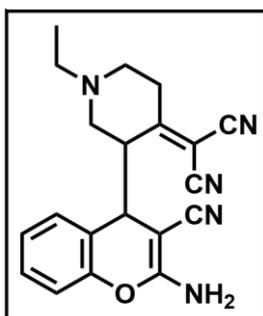


[2-(2-Амино-6-бром-8-метокси-3-циано-4H-хромен-4-ил)циклогексилиден]малононитрил (5g): белый осадок; выход 87% (0.37 г); соотношение

диастереомеров 1:1; т. пл. 181-182 °С; ИК (KBr): 3468, 3387, 3324, 2954, 2230, 2182, 1651, 1574, 1421, 1214 cm^{-1} ; HRMS (ESI): 447.0409 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{NaO}_2$: 447.0427; MS (EI): m/z (%) = 280 (100), 278 (95), 253 (44), 251 (42), 146 (27), 81 (57), 55 (51), 41 (49), 39 (47); ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 1.37-1.87 (м, 8H), 1.95-2.15 (м, 3H), 2.22-2.35 (м, 1H), 2.57-2.92 (м, 5H), 3.05 (т д, $J_1 = 13.2$ Гц, $J_2 = 5.1$ Гц, 1H), 3.83 (с, 3H, OCH_3), 3.85 (с, 3H, OCH_3), 3.95-4.12 (м, 2H), 6.74 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H, Ar), 7.03 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H, Ar), 7.24 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H, Ar), 7.26 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H, Ar), 7.35 (с, 2H, NH_2), 7.40 (с, 2H, NH_2); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 18.8, 19.2, 27.7, 27.8, 27.9, 28.6, 31.0, 31.4, 35.9, 36.3, 50.5, 51.1, 51.7, 51.8, 56.2, 56.4, 83.1, 84.8, 110.7, 111.4, 111.5, 112.0, 114.6, 114.7, 115.3, 115.7, 119.8, 120.7, 121.3, 122.3, 126.3 (2C), 138.8, 139.5, 148.2, 148.4, 163.2, 163.4, 185.2, 185.3.



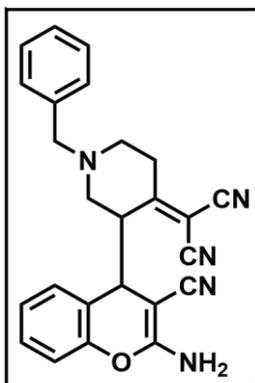
[4-(2-Амино-3-циано-4H-хромен-4-ил)-1-метилпиперидин-3-илиден]малононитрил (5h): белый осадок; выход 75% (0.25 г); соотношение диастереомеров 1:1; т. пл. 155-157 °С; ИК (KBr): 3442, 3321, 3200, 2799, 2231, 2188, 1644, 1595, 1418, 1269 cm^{-1} ; HRMS (ESI): 354.1317 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{NaO}$: 354.1325; MS (EI): m/z (%) = 171 (100), 161 (23), 81 (38), 55 (45), 41 (43), 39 (45); ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 1.94 (д д, $J_1 = 12.5$ Гц, $J_2 = 2.7$ Гц, 1H), 2.03-2.19 (м, 3H), 2.24 (с, 3H, CH_3), 2.28 (с, 3H, CH_3), 2.53-2.64 (м, 2H), 2.65-2.78 (м, 2H), 2.81-3.02 (м, 2H), 3.05-3.20 (м, 2H), 3.20-3.33 (м, 2H), 4.03-4.13 (м, 2H), 6.99-7.18 (м, 4H, Ar), 7.20-7.43 (м, 8H, Ar, 2NH_2); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 31.4, 31.5, 37.1, 37.5, 44.1, 44.6, 51.5, 51.6, 52.2, 52.3, 55.2 (2C), 55.4, 55.8, 84.1, 85.7, 110.4, 111.4, 111.5, 111.8, 116.2, 116.5, 120.3, 121.0, 123.1, 123.4, 123.7, 124.5, 127.7, 128.5, 128.7, 129.1, 150.1, 150.8, 163.6, 163.7, 181.3, 181.6.



[4-(2-Амино-3-циано-4*H*-хромен-4-ил)-1-этилпиперидин-3-илиден]малононитрил (5i):

белый осадок; выход 72% (0.25 г); соотношение диастереомеров 1:1; т. пл. 137-138 °С; ИК (KBr): 3436, 3321, 3205, 2808, 2231, 2197, 1655, 1591, 1415, 1226 cm^{-1} ; HRMS (ESI): 368.1478 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{NaO}$: 368.1482; MS (EI): m/z (%) =

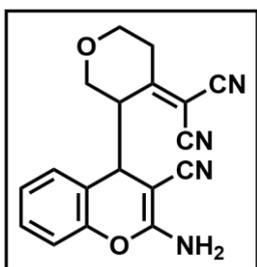
175 (22), 171 (100), 81 (42), 55 (46), 41 (35), 39 (33); ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 1.08 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H, CH_3), 1.90-2.23 (м, 2H), 2.32-2.83 (м, 4H), 2.84-2.96 (м, 1H), 3.14-3.27 (м, 1H), 3.27-3.42 (м, 1H), 4.00-4.10 (м, 1H), 7.01-7.18 (м, 2H, Ar), 7.20-7.43 (м, 4H, Ar, NH_2); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 11.6, 12.0, 31.5, 31.6, 37.1, 37.5, 50.5, 50.8, 51.5, 51.6, 52.1, 52.4, 52.5, 52.8, 53.4, 53.5, 83.9, 85.5, 110.4, 111.3, 111.5, 111.8, 116.3, 116.5, 120.2, 120.9, 123.2, 123.6, 123.7, 124.4, 127.6, 128.5, 128.7, 129.0, 150.1, 150.9, 163.7, 163.8, 181.9, 182.3.



[4-(2-Амино-3-циано-4*H*-хромен-4-ил)-1-бензилпиперидин-3-илиден]малононитрил (5j):

Белый осадок; выход 76% (0.31 г); соотношение диастереомеров 1:1; т. пл. 161-162 °С; ИК (KBr): 3474, 3346, 2816, 2236, 2177, 1636, 1574, 1412, 1225 cm^{-1} ; HRMS (ESI): 430.1633 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{NaO}$: 430.1638; MS (EI): m/z (%) = 237 (24), 171 (100), 91 (53), 81 (42), 77 (65), 55 (37), 41 (31), 39 (42); ^1H

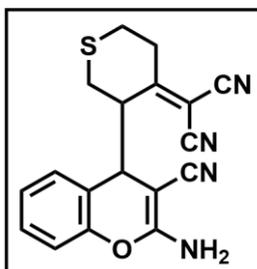
ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 1.92-2.07 (м, 2H), 2.14-2.29 (м, 1H), 2.31-2.44 (м, 1H), 2.58-2.83 (м, 3H), 2.85-3.01 (м, 3H), 3.08-3.39 (м, 5H), 3.46-3.67 (м, 2H), 3.86-4.04 (м, 2H), 4.11-4.21 (м, 1H), 6.41 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ar), 6.77 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ar), 7.01-7.47 (м, 20H, Ar, 2NH_2); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 31.2, 31.8, 36.9, 37.6, 51.3, 51.4, 52.1, 52.2, 52.8 (2C), 53.8, 54.7, 60.4, 61.1, 84.0, 85.8, 110.4, 111.2, 111.5, 111.8, 116.2, 116.3, 120.3, 121.1, 123.1, 123.4, 123.7, 124.1, 127.1, 127.4, 127.8, 128.1 (2C), 128.4 (3C), 128.5, 128.6, 129.3 (2C), 129.7 (2C), 137.6, 137.7, 149.9, 150.8, 163.6, 163.7, 181.4, 181.8.



[4-(2-Амино-3-циано-4*H*-хромен-4-ил)тетрагидро-4*H*-пи-ран-4-илиден]малононитрил (5k): белый осадок; выход

90% (0.29г); соотношение диастереомеров 1:1; т. пл. 175-176 °С; ИК (KBr): 3474, 3346, 2816, 2236, 2177, 1636, 1574, 1412, 1225 cm^{-1} ; HRMS (ESI): 341.1004 $[\text{M} + \text{Na}]^+$,

вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{NaO}_2$: 341.1009; MS (EI): m/z (%) = 171 (100), 148 (18), 143 (58), 118 (30), 115 (22), 91 (22), 78 (27), 39 (27); ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 2.53-2.85 (м, 4H), 2.97-3.08 (м, 2H), 3.22-3.37 (м, 2H), 3.46-3.56 (м, 3H), 3.75-3.82 (м, 1H), 3.96-4.00 (м, 1H), 4.19-4.39 (м, 3H), 7.06-7.40 (м, 12H, Ar, NH_2); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 31.8, 32.0, 36.3, 36.8, 39.5 (2C), 51.6, 52.1, 67.3, 67.6, 67.7 (2C), 84.2, 85.7, 110.3, 111.3, 111.5, 111.8, 116.3, 116.5, 120.1, 120.9, 122.5, 123.2, 123.8, 124.5, 127.6, 128.6, 128.8, 129.2, 150.2, 150.8, 163.6, 163.9, 179.9, 180.1.



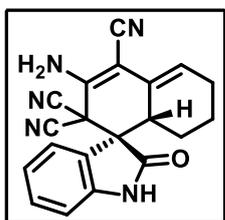
[4-(2-Амино-3-циано-4*H*-хромен-4-ил)тетрагидро-4*H*-ти-опиран-4-илиден]малононитрил (5l): белый осадок;

выход 93% (0.56 г); соотношение диастереомеров 1:1; т. пл. 181-182°С; ИК (KBr): 3443, 3334, 2231, 2180, 1634, 1577, 1485, 1413, 1255, 1188 cm^{-1} ; HRMS (ESI): 357.0774 $[\text{M} +$

$\text{Na}]^+$, вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{NaOS}$: 357.0781; MS (EI): m/z (%) = 171 (100), 164 (29), 143 (61), 137 (14), 115 (22), 99 (11), 47 (31), 39 (20); ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 2.84-3.21 (м, 14H, алифатич.), 4.28-4.33 (м, 2H, CH), 7.07-7.58 (м, 12H, Ar, NH_2); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 29.7, 30.2, 31.3, 31.4, 32.4, 32.8, 36.2, 36.5, 50.1, 51.0, 51.1, 51.7, 85.2, 86.9, 110.4, 111.2, 111.4, 111.7, 116.3, 116.6, 120.0, 120.6, 122.8, 122.9, 123.8, 124.6, 127.6, 128.6, 128.7, 128.9, 150.0, 150.9, 163.8 (2C), 181.2, 181.6.

3.1.3. Псевдо-четырёхкомпонентная трансформация изатинов, циклических кетонов и 2-х эквивалентов малононитрила в спиро[индол-3,1'-нафталин]-2',2',4'-трикарбонитрилы [77]

Общая методика проведения мультикомпонентной трансформации изатинов 9a-j, циклических кетонов 4a-g и 2-х молекул малононитрила в спиро[индол-3,1'-нафталин]-2',2',4'-трикарбонитрилы 10a-p. Смесь 1 ммоль изатина **9**, 1 ммоль циклического кетона **4**, 2 ммоль малононитрила, 0.2 ммоль NEt_3 и 3 мл этанола перемешивали при комнатной температуре в течение 1.5-2 ч, до исчезновения красной окраски изатилиденмалононитрила **11**. Затем реакционную смесь отфильтровали, осадок промыли холодным этанолом (2×2 мл) и высушили при пониженном давлении, в результате чего получили целевое соединение **10**.



(3R*,8a'R*)-3'-Амино-2-оксо-1,2,6',8',8a'-гексагидро-2'H-спиро[индол-3,1'-нафталин]-2',2',4'-трикарбонитрил (10a)
(известное соединение, см. работу [87]): белый осадок; выход 0.29 г (85%); т. пл. 271-273 °С (лит. т. пл. 238-240 °С);

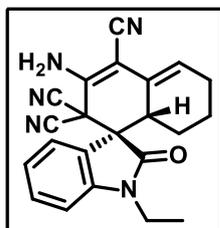
ИК (KBr): 3416, 3328, 3223, 2944, 2221, 1749, 1728, 1656, 1596, 1471 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%) = 341 (M^+ , 100), 324 (25), 313 (21), 297 (15), 285 (13), 230 (11), 209 (10), 170 (10), 133 (28), 77 (13); ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 0.46 (кв, $J = 11.7$ Гц, 1H), 1.36-1.71 (м, 3H), 1.81-1.99 (м, 1H), 2.07-2.27 (м, 1H), 2.83-2.97 (м, 1H), 5.86-5.97 (м, 1H), 6.87 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, Ar), 7.00 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, Ar), 7.06 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, Ar), 7.37 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, Ar), 7.53 (с, 2H, NH_2), 11.36 (с, 1H, NH); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 20.2, 23.4, 24.5, 37.0, 42.2, 54.6, 81.6, 110.2, 110.6, 110.7, 115.5, 122.5, 122.9, 123.7, 125.0, 125.4, 130.8, 142.3, 142.9, 173.3. Данные элементного анализа: рассчитано (%) для $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}$: С 70.37, Н 4.43, N 20.52; найдено (%): С 70.23, Н 4.57, N 20.40.

Монокристаллы соединения **10a** медленно выращивали из этанола. Выбранный подходящий кристалл поместили на стеклянную иглу и провели измерения на дифрактометре “Bruker SMART 1000”. Кристалл выдерживался при температуре 150 °К во время съемки. При использовании программы Olex2 [108], структура была решена с помощью программы решения структуры XS [109] с использованием прямых методов и уточнена в пакете уточнения XL [109] методом наименьших квадратов.

Кристалл соединения **10a** содержит 2 независимые неупорядоченные части EtOH, одна из которых расположена вокруг центра инверсии, в результате чего возникает структура $C_{20}H_{15}N_5O \cdot 1.5EtOH$. Неупорядоченные молекулы растворителя были уточнены с помощью использования ограничений SAME и SIMU, как при реализации в SHELXL 2014/7.

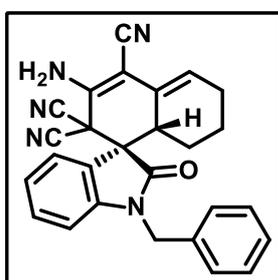
Параметры элементарной ячейки соединения **10a**. $C_{23}H_{24}N_5O_{2.5}$ (**10a** · 1.5EtOH) ($M = 410.47$ г/моль): триклинная, пространственная группа P-1 (No. 2), $a = 7.4809(18)$ Å, $b = 11.265(3)$ Å, $c = 13.576(3)$ Å, $\alpha = 77.760(6)^\circ$, $\beta = 83.288(7)^\circ$, $\gamma = 70.811(6)^\circ$, $V = 1054.6(4)$ Å³, $Z = 2$, $T = 150$ К, $\mu(MoK\alpha) = 0.087$ мм⁻¹, $D_{calc} = 1.293$ г/см³, 9729 измеренных отражений ($3.074^\circ \leq 2\theta \leq 52.742^\circ$), уникальная величина – 4309 ($R_{int} = 0.0750$), используемая во всех расчетах. Конечная R_1 была 0.0631 ($I > 2\sigma(I)$) и wR_2 была 0.2092 (все данные).

Кристаллографические данные соединения **2d** были депонированы в кембриджский банк структурных данных органических соединений, номер ссылки CCDC 1050772.

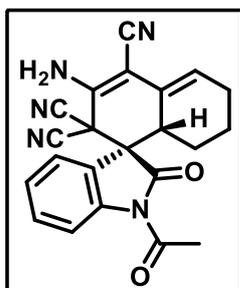


(**3R***,**8a'R***)-3'-Амино-1-этил-2-оксо-1,2,6',7',8',8a'-гекса-
гидро-2'*H*-спиро[индол-3,1'-нафталин]-2',2',4'-трикарбо-
нитрил (**10b**): белый осадок; выход 0.32 г (86%); т. пл. 268-
269 °С; ИК (KBr): 3635, 3347, 3187, 2936, 2215, 1719, 1665,
1597, 1371 см⁻¹; MS (EI): m/z (%) = 369 (M^+ , 17), 326 (5), 287 (4), 161 (32), 130
(25), 77 (27), 29 (100); ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆): 0.40 (кв, $J = 12.1$ Гц, 1H),

1.18 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H, CH₃), 1.37-1.55 (м, 2H), 1.55-1.68 (м, 1H), 1.81-1.99 (м, 1H), 2.08-2.22 (м, 1H), 2.90-3.02 (м, 1H), 3.79-3.93 (м, 2H, CH₂), 5.89-5.98 (м, 1H), 6.94 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, Ar), 7.15 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, Ar), 7.29 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, Ar), 7.48 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, Ar), 7.55 (с, 2H, NH₂); ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*₆): 12.2, 20.2, 23.3, 24.5, 34.8, 37.0, 42.2, 54.0, 81.6, 109.8, 110.0, 110.6, 115.5, 122.0, 123.5, 123.8, 124.9, 125.3, 131.0, 142.2, 143.2, 171.2. Данные элементного анализа: рассчитано (%) для C₂₂H₁₉N₅O: С 71.53, Н 5.18, N 18.96; найдено (%): С 71.27, Н 5.25, N 18.78.

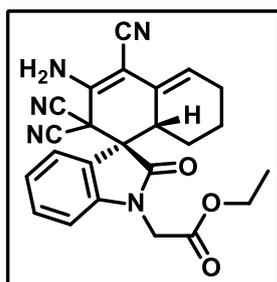


(3*R,8*a*'*R**)-3'-Амино-1-бензил-2-оксо-1,2,6',7',8',8*a*'-гексагидро-2'*H*-спиро[индол-3,1'-нафталин]-2',2',4'-трикарбонитрил (10с):** белый осадок; выход 0.39 г (90%); т. пл. 243-245 °С; ИК (KBr): 3353, 3216, 2944, 2217, 1716, 1664, 1600, 1378 см⁻¹; MS (EI): m/z (%) = 431 (M⁺, 13), 340 (5), 285 (4), 91 (100), 65 (18); ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆): 0.38 (кв, $J = 12.1$ Гц, 1H), 1.37-1.67 (м, 3H), 1.78-1.98 (м, 1H), 2.06-2.24 (м, 1H), 2.94-3.07 (м, 1H), 4.99-5.13 (м, 2H, CH₂), 5.89-5.99 (м, 1H), 6.95 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ar), 7.10-7.20 (м, 2H, Ar), 7.24-7.47 (м, 6H, Ar), 7.58 (с, 2H, NH₂); ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*₆): 20.2, 23.4, 24.5, 37.3, 42.2, 43.5, 54.2, 81.7, 110.2, 110.4, 110.6, 115.5, 121.8, 123.8, 124.0, 124.9, 125.2, 127.4 (2C), 127.8, 128.7 (2C), 131.0, 135.5, 142.2, 143.4, 171.9. Данные элементного анализа: рассчитано (%) для C₂₇H₂₁N₅O: С 75.16, Н 4.91, N 16.23; найдено (%): С 74.97, Н 5.02, N 16.11.

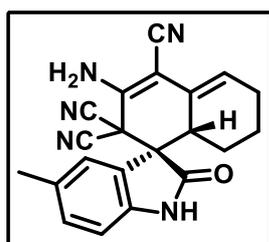


(3*R,8*a*'*R**)-1-Ацетил-3'-амино-2-оксо-1,2,6',7',8',8*a*'-гексагидро-2'*H*-спиро[индол-3,1'-нафталин]-2',2',4'-трикарбонитрил (10d):** белый осадок; выход 0.25 г (65%); т. пл. 251-253 °С; ИК (KBr): 3391, 3329, 3223, 2943, 2220, 1756, 1736, 1658, 1593, 1265 см⁻¹; MS (EI): m/z (%) = 383 (M⁺, 8), 341 (10), 285 (4), 133 (9), 43 (100); ¹H NMR (300 МГц, DMSO-*d*₆): 0.45 (кв, $J =$

12.1 Гц, 1H), 1.39-1.74 (м, 3H), 1.82-2.01 (м, 1H), 2.08-2.25 (м, 1H), 2.71 (с, 3H, CH₃), 2.99-3.12 (м, 1H), 5.95-6.05 (м, 1H), 7.03 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ar), 7.35 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ar), 7.56 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, Ar), 7.64 (с, 2H, NH₂), 8.24 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, Ar); ¹³C NMR (75 МГц, DMSO-*d*₆): 20.1, 23.4, 24.5, 26.6, 38.1, 42.5, 55.3, 81.8, 109.8, 110.4, 115.3, 116.2, 121.3, 124.5, 124.7, 124.8, 126.3, 131.3, 140.6, 141.6, 170.1, 173.4. Данные элементного анализа: рассчитано (%) для C₂₂H₂₇N₅O₂: С 68.92, Н 4.47, N 18.27; найдено (%): С 68.79, Н 4.58, N 18.01.

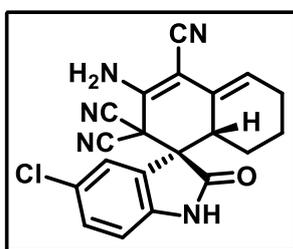


(3*R,8*a*'*R**) Этил (3'-амино-2',2',4'-трициано-2-оксо-6',7',8',8*a*'-тетрагидро-2'*H*-спиро[индол-3,1'-нафталин]-1(2*H*)-ил)ацетат (10e):** белый осадок; выход 0.26 г (62%); т. пл. 229-230 °С; ИК (KBr): 3324, 3219, 2940, 2216, 1758, 1727, 1645, 1373, 1207 см⁻¹; MS (EI): m/z (%) = 427 (M⁺, 68), 353 (92), 336 (38), 243 (18), 208 (22), 117 (71), 29 (100); ¹H NMR (300 МГц, DMSO-*d*₆): 0.44 (кв, $J = 12.1$ Гц, 1H), 1.19 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H, CH₃), 1.38-1.55 (м, 1H), 1.55-1.70 (м, 2H), 1.82-2.01 (м, 1H), 2.07-2.25 (м, 1H), 2.89-3.03 (м, 1H), 4.16 (кв, $J = 7.0$ Гц, 2H, CH₂), 4.67-4.83 (м, 2H, CH₂), 5.90-6.00 (м, 1H), 6.95 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, Ar), 7.17 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, Ar), 7.24 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, Ar), 7.46 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, Ar), 7.56 (с, 2H, NH₂); ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*₆): 14.0, 20.2, 23.4, 24.6, 37.3, 41.5, 42.1, 54.0, 61.4, 81.8, 109.8, 109.9, 110.5, 115.5, 121.7, 123.9, 124.0, 124.8, 125.3, 130.9, 142.1, 143.2, 167.0, 171.9. Данные элементного анализа: рассчитано (%) для C₂₄H₂₁N₅O₃: С 67.44, Н 4.95, N 16.38; найдено (%): С 67.21, Н 5.07, N 16.19.



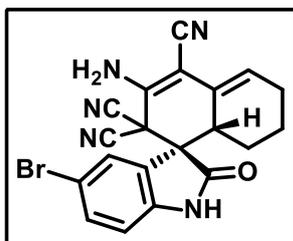
(3*R,8*a*'*R**)-3'-Амино-5-метил-2-оксо-1,2,6',7',8',8*a*'-гексагидро-2'*H*-спиро[индол-3,1'-нафталин]-2',2',4'-трикарбонитрил (10f):** белый осадок; выход 0.24 г (68%); т. пл. 259-262 °С; ИК (KBr): 3337, 3224, 2928, 2214, 1723, 1644, 1598, 1490 см⁻¹; MS (EI): m/z (%) = 355 (M⁺, 100), 209 (15), 146 (52), 115

(23), 77 (51), 39 (78); ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6): 0.48 (кв, $J = 12.1$ Гц, 1H), 1.37-1.71 (м, 3H), 1.83-2.03 (м, 1H), 2.08-2.21 (м, 1H), 2.31 (с, 3H, CH_3), 2.83-2.95 (м, 1H), 5.88-5.98 (м, 1H), 6.65 (с, 1H, Ar), 6.90 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, Ar), 7.19 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, Ar), 7.51 (с, 2H, NH_2), 11.26 (с, 1H, NH); ^{13}C NMR (75 МГц, DMSO- d_6): 20.2, 21.0, 23.4, 24.5, 37.0, 42.2, 54.6, 81.6, 110.3, 110.5, 110.7, 115.5, 122.6, 123.6, 125.3, 125.5, 131.2, 131.6, 140.5, 142.3, 173.2. Данные элементного анализа: рассчитано (%) для $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}$: С 70.97, Н 4.82, N 19.71; найдено (%): С 70.74, Н 4.93, N 19.59.



(3R*,8a'R*)-3'-Амино-5-хлор-2-оксо-1,2,6',7',8',8a'-гексагидро-2'H-спиро[индол-3,1'-нафталин]-2',2',4'-трикарбонитрил (10g): белый осадок; выход 0.23 г (61%); т. пл. 232-234 °С; ИК (KBr): 3335, 3221, 2941, 2216, 1726,

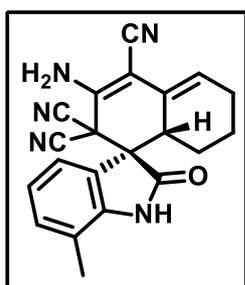
1642, 1599, 1476 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%) = 377 (M^+ , 17), 375 (M^+ , 58), 169 (23), 167 (100), 102 (23), 77 (38), 41 (70); ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6): 0.49 (кв, $J = 12.1$ Гц, 1H), 1.37-1.77 (м, 3H), 1.88-2.07 (м, 1H), 2.07-2.32 (м, 1H), 2.86-3.01 (м, 1H), 5.92-6.03 (м, 1H), 6.78 (с, 1H, Ar), 7.06 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H, Ar), 7.49 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H, Ar), 7.64 (с, 2H, NH_2), 11.58 (с, 1H, NH); ^{13}C NMR (75 МГц, DMSO- d_6): 20.2, 23.4, 24.5, 37.0, 42.0, 54.8, 81.5, 110.1, 110.3, 112.4, 115.3, 124.3, 124.4, 124.7, 124.9, 126.7, 131.0, 142.0 (2C), 172.9; Данные элементного анализа: рассчитано (%) для $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{ClN}_5\text{O}$: С 63.92, Н 3.75, Cl 9.43, N 18.64; найдено (%): С 63.78, Н 3.91, Cl 9.31, N 18.47.



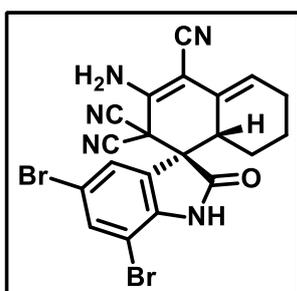
(3R*,8a'R*)-3'-Амино-5-бromo-2-оксо-1,2,6',7',8',8a'-гексагидро-2'H-спиро[индол-3,1'-нафталин]-2',2',4'-трикарбонитрил (10h): белый осадок; выход 0.26 г (63%); т. пл. 242-245 °С; ИК (KBr): 3335, 3220, 2941,

2215, 1725, 1643, 1599, 1472 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%) = 421 (M^+ , 18), 419 (M^+ , 17), 213 (21), 211 (19), 115 (28), 77 (61), 41 (90), 39 (100); ^1H NMR (300 МГц,

DMSO-*d*₆): 0.49 (кв, *J* = 12.1 Гц, 1H), 1.38-1.76 (м, 3H), 1.88-2.06 (м, 1H), 2.09-2.31 (м, 1H), 2.87-3.00 (м, 1H), 5.92-6.03 (м, 1H), 6.90 (с, 1H, Ar), 7.01 (д, *J* = 8.4 Гц, 1H, Ar), 7.56-7.70 (м, 3H, Ar, NH₂), 11.58 (с, 1H, NH); ¹³C NMR (75 МГц, DMSO-*d*₆): 20.2, 23.4, 24.5, 37.0, 42.0, 54.7, 81.4, 110.1, 110.3, 112.8, 114.3, 115.3, 124.3, 124.7, 124.9, 127.4, 133.9, 142.0, 142.4, 172.8. Данные элементного анализа: рассчитано (%) для C₂₀H₁₄BrN₅O: C 57.16, H 3.36, Br 19.01, N 16.66; найдено (%): C 56.97, H 3.48, Br 18.82, N 16.43.

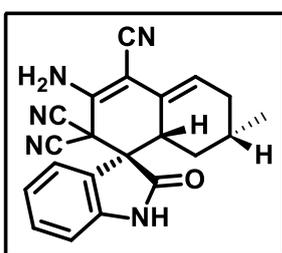


(3*R,8*a*'*R**)-3'-Амино-7-метил-2-оксо-1,2,6',7',8',8*a*'-гексагидро-2'*H*-спиро[индол-3,1'-нафталин]-2',2',4'-трикарбонитрил (10*i*):** белый осадок; выход 0.21 г (60%); т. пл. 263-268 °С; ИК (KBr): 3445, 3317, 3218, 2224, 1742, 1719, 1647, 1599, 1462, 1395 см⁻¹; MS (EI): *m/z* (%) = 355 (M⁺, 46), 297 (66), 254 (25), 184 (19), 151 (95), 128 (28), 115 (20), 91 (28), 65 (31), 15 (100); ¹H NMR (300 МГц, DMSO-*d*₆): 0.51 (кв, *J* = 10.8 Гц, 1H), 1.47-1.64 (м, 3H), 1.87-1.92 (м, 1H), 2.13-2.20 (м, 1H), 2.90-2.93 (м, 1H), 2.26 (с, 3H, CH₃), 5.90-5.92 (м, 1H), 6.72 (д, *J* = 7.6 Гц, 1H, Ar), 6.99 (т, *J* = 7.7 Гц, 1H, Ar), 7.22 (д, *J* = 7.7 Гц, 1H, Ar), 7.54 (с, 2H, NH₂), 11.41 (с, 1H, NH); ¹³C NMR (75 МГц, DMSO-*d*₆): 16.5, 20.2, 23.5, 24.5, 37.1, 42.2, 54.7, 81.6, 110.2, 110.8, 115.5, 120.1, 122.2 (2C), 122.8, 123.6, 125.5, 132.1, 141.4, 142.3, 173.8. Данные элементного анализа: рассчитано (%) для C₂₁H₁₇N₅O: C 70.97, H 4.82, N 19.71; найдено (%): C 70.85, H 4.93, N 19.60.



(3*R,8*a*'*R**)-3'-Амино-5,7-дибром-2-оксо-1,2,6',7',8',8*a*'-гексагидро-2'*H*-спиро[индол-3,1'-нафталин]-2',2',4'-трикарбонитрил (10*j*):** белый осадок; выход 0.40 г (81%); т. пл. 304-309 °С; ИК (KBr): 3443, 3347, 2221, 1747, 1633, 1622, 1457, 1392, 1296, 1163 см⁻¹; MS (EI): *m/z* (%) = 501 (M⁺, 9), 499 (M⁺, 13), 391 (3), 291 (10), 209 (20), 184 (18), 128

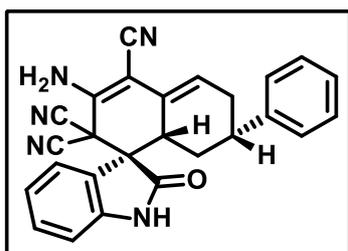
(22), 114 (18), 77 (23), 27 (100); ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 0.54 (кв, $J = 11.4$ Гц, 1H), 1.49-1.66 (м, 3H), 1.99-2.01 (м, 1H), 2.15-2.21 (м, 1H), 2.94-2.98 (м, 1H), 5.97-6.00 (м, 1H), 6.89 (с, 1H, Ar), 7.70 (с, 2H, NH_2), 7.96 (с, 1H, Ar), 11.99 (с, 1H, NH); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 21.1, 24.5, 25.5, 38.1, 43.0, 56.6, 82.5, 105.3, 110.9, 111.0, 115.8, 116.2, 125.6, 125.7, 126.7, 127.6, 137.0, 142.7, 143.2, 173.8. Данные элементного анализа: рассчитано (%) для $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{N}_5\text{O}$: С 48.12, Н 2.63, N, 14.03, Br 32.02; найдено (%): С 48.03, Н 2.71, N 13.95, Br 31.95.



(3*R,7'*R**,8*a*'*R**)-3'-Амино-7'-метил-2-оксо-1,2,6',7',8',8*a*'-гексагидро-2'*H*-спиро[индол-3,1'-нафталин]-**

2',2',4'-трикарбонитрил (10к): белый осадок; выход 0.24 г (68%); т. пл. 219-222 °С; ИК (KBr): 3363, 3284, 2959, 2222, 1739, 1710, 1639, 1594, 1473 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%) =

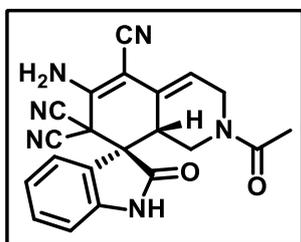
355 (M^+ , 100), 313 (21), 285 (17), 133 (41), 115 (20), 77 (25), 46 (64), 31 (88); ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 0.24 (кв, $J = 11.4$ Гц, 1H), 0.79 (д, $J = 6.3$ Гц, 3H, CH_3), 1.40-1.60 (м, 2H), 1.63-1.80 (м, 1H), 2.16-2.30 (м, 1H), 2.92-3.04 (м, 1H), 5.85-5.94 (м, 1H), 6.86 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ar), 7.01 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, Ar), 7.06 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, Ar), 7.38 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, Ar), 7.54 (с, 2H, NH_2), 11.35 (с, 1H, NH); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 21.5, 27.2, 31.7, 33.4, 37.6, 42.3, 54.5, 81.5, 110.2, 110.6, 110.7, 115.6, 122.4, 123.0, 123.5, 125.0, 125.3, 130.9, 142.4, 142.9, 173.2. Данные элементного анализа: рассчитано (%) для $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}$: С 70.97, Н 4.82, N 19.71; найдено (%): С 70.78, Н 4.98, N 19.57.



(3*R,7'*R**,8*a*'*R**)-3'-Амино-2-оксо-7'-фенил-1,2,6',7',8',8*a*'-гексагидро-2'*H*-спиро[индол-3,1'-нафталин]-**

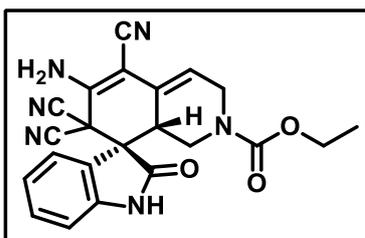
2',2',4'-трикарбонитрил (10л): белый осадок; выход 0.30 г (72%); т. пл. 284-286 °С; ИК (KBr): 3421, 3331, 3223, 2918, 2212, 1724, 1649, 1597, 1471 cm^{-1} ; MS (EI):

m/z (%) = 417 (M^+ , 85), 313 (28), 285 (19), 115 (23), 104 (73), 91 (100), 77 (55), 44 (40); 1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6): 0.74 (кв, $J = 12.4$ Гц, 1H), 1.53-1.67 (м, 1H), 2.00-2.17 (м, 1H), 2.33-2.49 (м, 1H), 2.89-3.06 (м, 1H), 3.13-3.28 (м, 1H), 5.95-6.08 (м, 1H), 6.94 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, Ar), 6.97-7.30 (м, 7H, Ar), 7.40 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ar), 7.63 (с, 2H, NH_2), 11.32 (с, 1H, NH); ^{13}C NMR (75 МГц, DMSO- d_6): 31.2, 32.6, 37.8, 37.9, 42.2, 54.5, 81.2, 110.1, 110.6, 110.8, 115.5, 122.3, 123.1, 123.3, 125.0, 125.3, 126.4, 126.5 (2C), 128.5 (2C), 131.0, 142.6, 142.8, 142.9, 173.1. Данные элементного анализа: рассчитано (%) для $C_{26}H_{19}N_5O$: С 74.80, Н 4.59, N 16.78. Найдено (%): С 74.61, Н 4.72, N 16.59.



(3*R,8*a*'*R**)-2'-Ацетил-6'-амино-2-оксо-1,1',2,2',3',8*a*'-гексагидро-7'*H*-спиро[индол-3,8'-изохинолин]-5',7',7'-трикарбонитрил (10*m*):** белый осадок; выход 0.25 г (66%); т. пл. 226-227 °С; ИК (KBr): 3624, 3498, 3328,

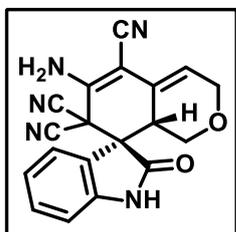
3149, 2210, 1729, 1648, 1600, 1472 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%) = 384 (M^+ , 5), 341 (6), 298 (8), 210 (10), 147 (12), 133 (13), 77 (5), 43 (100); 1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): 1.59 (т, $J = 11.0$ Гц, 1H), 1.96 (с, 3H, CH_3), 2.88-3.00 (м, 1H), 3.77-3.91 (м, 1H), 4.20-4.40 (м, 2H), 5.82-5.92 (м, 1H), 6.93 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ar), 7.01-7.16 (м, 2H, Ar), 7.41 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, Ar), 7.79 (с, 2H, NH_2), 11.51 (с, 1H, NH); ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO- d_6): 21.5, 35.7, 37.7, 42.2, 44.9, 52.8, 80.0, 109.8, 110.3, 111.1, 115.2, 118.9, 121.4, 123.3, 124.6, 125.0, 131.3, 142.7, 143.3, 169.0, 172.5. Данные элементного анализа: рассчитано (%) для $C_{21}H_{16}N_6O_2$: С 65.62, Н 4.20, N 21.86; найдено (%): С 65.38, Н 4.34, N 21.67.



(3*R,8*a*'*R**)-Этил 6'-амино-5',7',7'-трициано-2-оксо-1,1',2,3',7',8*a*'-гексагидро-2'*H*-спиро[индол-3,8'-изохинолин]-2'-карбоксилат (10*n*):** белый осадок; выход 0.25 г (60%); т. пл. 240 °С (разл.); ИК (KBr):

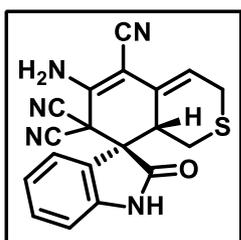
3430, 3224, 2213, 1728, 1688, 1646, 1600, 1470 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%) = 414

(M^+ , 4), 341 (3), 313 (5), 259 (8), 210 (12), 133 (16), 77 (8), 29 (100); 1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$): 1.15 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H, CH_3), 2.95-3.08 (м, 1H), 3.52-3.72 (м, 1H), 3.76-3.96 (м, 2H), 4.02 (кв, $J = 7.3$ Гц, 2H, CH_2), 4.22-4.38 (м, 1H), 5.82-5.93 (м, 1H), 6.92 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ar), 7.05 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, Ar), 7.10 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, Ar), 7.41 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ar), 7.78 (с, 2H, NH_2), 11.53 (с, 1H, NH); ^{13}C NMR (75 МГц, $DMSO-d_6$): 14.5, 35.7, 40.3, 42.2, 43.2, 52.6, 61.2, 80.1, 109.7, 110.2, 111.1, 115.1, 119.0, 121.4, 123.3, 124.2, 125.0, 131.3, 142.6, 143.2, 154.5, 172.5. Данные элементного анализа: рассчитано (%) для $C_{22}H_{18}N_6O_3$: C 63.76, H 4.38, N 20.28; найдено (%): C 63.52, H 4.51, N 20.03.



(3*R,8*a'**R**)-6'-Амино-2-оксо-3',8*a'*-дигидроспиро[ин-долин-3,8'-изохромен]-5',7',7'(1'*H*)-трикарбонитрил (10o):** белый осадок; выход 0.25 г (73%); т. пл. 258-260 °С; ИК (KBr): 3339, 3196, 2825, 2224, 1736, 1666, 1598, 1472, 1390,

1127 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%) = 343 (M^+ , 100), 298 (38), 287 (35), 269 (24), 230 (19), 158 (43), 140 (85), 112 (65), 69 (36), 28 (58); 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): 2.44-2.51 (м, 1H, CH), 3.07-3.15 (м, 1H, CH), 3.67-3.72 (м, 1H, CH), 4.00 (д, $J = 17.7$ Гц, 1H, CH), 4.21 (д, $J = 17.7$ Гц, 1H, CH), 5.91 (с, 1H, CH), 6.93 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, Ar), 7.03 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, Ar), 7.10 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, Ar), 7.41 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, Ar), 7.79 (с, 2H, NH_2), 11.46 (с, 1H, NH); ^{13}C NMR (75 МГц, $DMSO-d_6$): 35.4, 42.3, 51.9, 63.4, 65.3, 79.8, 109.7, 110.3, 111.0, 115.0, 120.4, 121.5, 123.2, 123.6, 124.9, 131.2, 142.5, 143.1, 172.3. Данные элементного анализа: рассчитано (%) для $C_{19}H_{13}N_5O_2$: C 66.47, H 3.82, N 20.40; найдено (%): C 66.31, H 3.99, N 20.19.



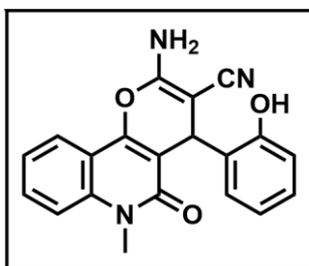
(3*R,8*a'**R**)-6'-Амино-2-оксо-3',8*a'*-дигидроспиро[ин-долин-3,8'-изотиохромен]-5',7',7'(1'*H*)-трикарбонитрил (10p):** белый осадок; выход 0.28 г (77%); т. пл. 181-183 °С; ИК (KBr): 3337, 3213, 2213, 1722, 1640, 1619, 1599, 1472,

1330, 1238 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%) = 359 (M^+ , 100), 326 (17), 258 (19), 298 (22), 230 (15), 195 (15), 164 (27), 133 (67), 77 (24), 45 (44); ^1H NMR (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 1.71-1.79 (м, 1H, CH), 2.44-2.48 (м, 1H, CH), 3.11-3.19 (м, 2H), 3.38-3.44 (м, 1H, CH), 6.14 (с, 1H, CH), 6.90 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, Ar), 7.02-7.11 (м, 2H, Ar), 7.41 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, Ar), 7.71 (с, 2H, NH_2), 11.50 (с, 1H, NH); ^{13}C NMR (75 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 25.4, 25.5, 38.3, 42.9, 55.1, 82.2, 110.3, 111.0, 111.6, 115.9, 121.5, 122.0, 123.8, 125.6, 126.9, 131.8, 143.3, 143.4, 173.3; Данные элементного анализа: рассчитано (%) для $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{OS}$: С 63.49, Н 3.65, N 19.49, S 8.92; найдено (%): С 63.30, Н 3.81, N 19.32, S 8.79.

3.2 Мультикомпонентные трансформации салициловых альдегидов и С-Н кислот в 4H-пирано[3,2-с]хинолины

3.2.1. Мультикомпонентная трансформация салициловых альдегидов, малононитрила и 4-гидрокси-1-метилхинолин-2(1H)-она в 2-амино-5,6-дигидро-(2-гидроксифенил)-6-метил-5-оксо-4H-пирано[3,2-с]хинолин-3-карбонитрилы [95]

Общая методика проведения мультикомпонентной трансформации салициловых альдегидов 1a-f, малононитрила и 4-гидрокси-1-метилхинолин-2(1H)-она в пирано[3,2-с]хинолины 13a-f: Суспензию 5 ммоль салицилового альдегида **1**, 5 ммоль малононитрила (0.33 г), 5 ммоль 4-гидрокси-1-метилхинолин-2(1H)-она (0.875 г) и 0.5 ммоль NaOAc в 2 мл этанола нагревали при перемешивании и кипячении в течение 3 мин. По окончании реакции осадок отфильтровали, промыли холодным этанолом (2 мл) и высушили, в результате чего получили чистый пирано[3,2-с]хинолин **13**.

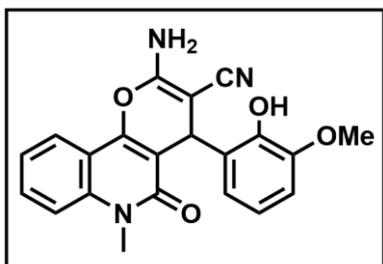


2-Амино-5,6-дигидро-4-(2-гидроксифенил)-6-метил-5-оксо-4H-пирано[3,2-с]хинолин-3-карбонитрил

(13a): светло-желтый осадок; выход 95% (1.64 г); т. пл. 227-228 °С; ИК (KBr): 3453, 3295, 3182, 2195, 1675, 1610, 1581, 1384, 1265, 1155 cm^{-1} ; HRMS (ESI): 368.1001

$[\text{M} + \text{Na}]^+$, вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{NaO}_3^+$: 368.1006; MS (EI): m/z (%) = 345 (86, M^+), 301 (51), 262 (44), 252 (81), 175 (69), 170 (84), 143 (100), 115 (47), 104 (47), 77 (61); ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 3.54 (с, 3H, Me), 4.73 (с, 1H, CH), 6.67-6.72 (м, 2H, Ar), 6.97-7.03 (м, 2H, Ar), 7.10 (с, 2H, NH_2), 7.36-7.41 (м, 1H,

Ar), 7.56 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H, Ar), 7.67-7.72 (м, 1H, Ar), 8.02 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, Ar), 9.42 (с, 1H, OH); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 29.3, 32.8, 56.8, 108.5, 112.9, 114.9, 115.9, 118.9, 120.1, 122.0, 122.1, 127.7, 129.5, 129.9, 131.4, 138.4, 150.6, 155.1, 159.4, 160.2.



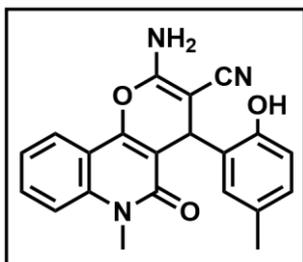
2-Амино-5,6-дигидро-4-(2-гидрокси-3-метокси-фенил)-6-метил-5-оксо-4H-пирано[3,2-с]хино-

лин-3-карбонитрил (13b): светло-желтый осадок;

выход 95% (1.71 г); т. пл. 247-248 °С; ИК (KBr):

3354, 3202, 2197, 1677, 1579, 1461, 1388, 1250, 1156,

1072 cm^{-1} ; HRMS (ESI): 398.1105 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{NaO}_4^+$: 398.1111; MS (EI): m/z (%) = 375 (40, M^+), 331 (19), 292 (43), 252 (73), 200 (100), 175 (85), 146 (45), 132 (34), 104 (41), 77 (43); ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 3.55 (с, 3H, Me), 3.75 (с, 3H, MeO), 4.81 (с, 1H, CH), 6.58-6.69 (м, 2H, Ar), 6.79 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, Ar), 7.09 (с, 2H, NH_2), 7.40-7.43 (м, 1H, Ar), 7.58 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H, Ar), 7.68-7.73 (м, 1H, Ar), 8.04 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, Ar), 8.65 (с, 1H, OH); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 29.3, 32.3, 55.6, 56.9, 108.6, 110.1, 112.9, 114.9, 118.5, 120.0, 121.2, 122.1 (2C), 130.3, 131.4, 138.4, 144.2, 147.7, 150.6, 159.3, 160.2.



2-Амино-5,6-дигидро-4-(2-гидрокси-5-метилфенил)-6-

метил-5-оксо-4H-пирано[3,2-с]хинолин-3-карбонит-

рил (13c): белый осадок; выход 88% (1.58г); т. пл. 236-

237 °С; ИК (KBr): 3323, 3187, 2200, 1677, 1619, 1583,

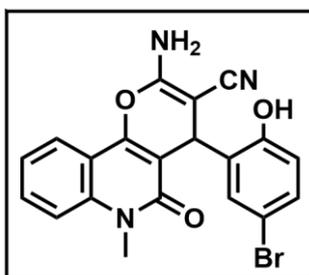
1493, 1416, 1386, 1154 cm^{-1} ; HRMS (ESI): 382.1158 $[\text{M} +$

$\text{Na}]^+$, вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{NaO}_3^+$: 382.1162; MS (EI): m/z (%) = 359 (85, M^+), 344 (25), 327 (18), 315 (44), 276 (66), 252 (100), 184 (73), 157 (39), 104 (35), 77 (58); ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 2.13 (с, 3H, Me), 3.55 (с, 3H, Me), 4.70 (с, CH), 6.60 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, Ar), 6.79-6.82 (м, 2H, Ar), 7.09 (с, 2H,

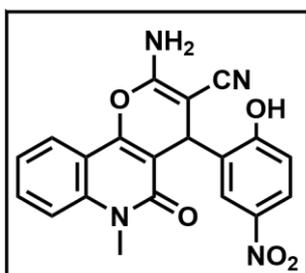
NH₂), 7.36-7.41 (м, 1H, Ar), 7.56 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H, Ar), 7.67-7.72 (м, 1H, Ar), 8.03 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, Ar), 9.17 (с, 1H, OH); ¹³СЯМР (75 МГц, DMSO-*d*₆): 20.2, 29.3, 32.3, 56.9, 108.5, 112.9, 114.9, 115.9, 120.1, 122.1, 122.2, 127.2, 128.2, 129.6, 129.8, 131.4, 138.4, 150.6, 152.9, 159.4, 160.3.

Параметры элементарной ячейки соединения **9с**. C₂₁H₁₇N₃O₃ (M = 359.38): триклинная, пространственная группа *P*-1 (No. 2), $a = 7.54595(10)$ Å, $b = 9.56242(17)$ Å, $c = 13.8764(4)$ Å, $\alpha = 93.0131(16)^\circ$, $\beta = 91.5017(19)^\circ$, $\gamma = 116.9651(11)^\circ$, $V = 889.79(3)$ Å³, $Z = 2$, $T = 298\text{K}$, $\mu(\text{CuK}\alpha_1) = 0.748$ мм⁻¹, $D_{\text{расч}} = 1.341$ г·мм⁻³, уточнение сходится к $R_p/R_p'/R_{\text{WP}}/R_{\text{WP}}'/R_{\text{Bragg}}$ значениям 2.920/9.013/4.175/9.342/0.965, а $R_{\text{exp}}/R_{\text{exp}}'$ имеет значения 0.872/1.951, $\chi^2 = 4.789$.

Кристаллографические данные соединения **9с** были депонированы в кембриджский банк структурных данных органических соединений, номер ссылки CCDC 1028971.



2-Амино-5,6-дигидро-4-(5-бром-2-гидроксифенил)-6-метил-5-оксо-4H-пирано[3,2-с]хинолин-3-карбонитрил (13d): Белый осадок; выход 88% (1.87г); т. пл. 240-241 °С; ИК (KBr): 3322, 3188, 2207, 1674, 1616, 1582, 1474, 1415, 1385, 1155 см⁻¹; HRMS (ESI): 448.0078 [M + Na]⁺, вычислено для C₂₀H₁₄BrN₃NaO₃⁺: 448.0091; MS (EI): m/z (%) = 425 (47, M⁺), 423 (53, M⁺), 379 (17), 344 (39), 327 (20), 252 (100), 221 (30), 175 (58), 114 (37), 77 (40); ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆): 3.54 (с, 3H, Me), 4.68 (с, 1H, CH), 6.67 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H, Ar), 7.12-7.18 (м, 4H, Ar + NH₂), 7.36-7.41 (м, 1H, Ar), 7.56 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H, Ar), 7.67-7.72 (м, 1H, Ar), 8.01 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, Ar), 9.74 (с, 1H, OH); ¹³С ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*₆): 29.2, 33.3, 56.0, 107.5, 109.8, 112.7, 114.9, 118.0, 119.9, 122.1 (2C), 130.3, 131.5, 131.9, 132.3, 138.5, 150.7, 154.7, 159.5, 160.0.

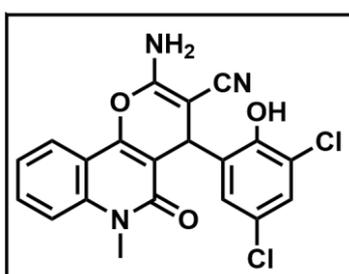


2-Амино-5,6-дигидро-4-(2-гидрокси-5-нитрофенил)-6-метил-5-оксо-4H-пирано[3,2-с]хинолин-3-карбонитрил (13e): светло-желтый осадок; выход 98% (1.92 г); т. пл. 212-214 °С; ИК (KBr): 3475, 3334, 2192, 1677, 1569, 1382, 1336, 1291, 1263, 1160 cm^{-1} ; HRMS (ESI): 413.0848

$[\text{M} + \text{Na}]^+$, вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{NaO}_5^+$: 413.0856; MS (EI): m/z (%) = 390 (4, M^+), 373 (16), 307 (5), 252 (14), 215 (99), 175 (100), 146 (71), 132 (50), 114 (74), 77 (46); ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 3.54 (с, 3H, Me), 4.84 (с, 1H, CH), 6.89 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H, Ar), 7.24 (с, 2H, NH_2), 7.39-7.44 (м, 1H, Ar), 7.59 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, Ar), 7.70-7.75 (м, 1H, Ar), 7.93-8.05 (м, 3H, Ar), 11.20 (уш. с, 1H, OH); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 29.2, 33.4, 55.5, 107.1, 112.6, 115.0, 116.1, 119.8, 122.1, 122.2, 124.4, 125.5, 130.7, 131.6, 138.6, 139.3, 150.9, 159.5, 159.9, 162.0.

Параметры элементарной ячейки соединения **9e**. $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_5$ ($M = 390.35$): триклинная, пространственная группа $P-1$ (No. 2), $a = 12.0576(2) \text{ \AA}$, $b = 11.6734(3) \text{ \AA}$, $c = 13.7110(3) \text{ \AA}$, $\alpha = 100.9920(15)^\circ$, $\beta = 96.3944(13)^\circ$, $\gamma = 104.6145(14)^\circ$, $V = 1807.15(7) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$ ($Z' = 2$), $T = 298\text{K}$, $\mu(\text{CuK}\alpha_1) = 0.89 \text{ мм}^{-1}$, $D_{\text{расч}} = 1.435 \text{ г}\cdot\text{мм}^{-3}$, уточнение сходится к $R_p/R_p'/R_{\text{WP}}/R_{\text{WP}}'/R_{\text{Bragg}}$ значениям 2.092/11.414/3.017/11.634/1.420, а $R_{\text{exp}}/R_{\text{exp}'}$ имеет значения 0.520/2.004, $\chi^2 = 5.804$.

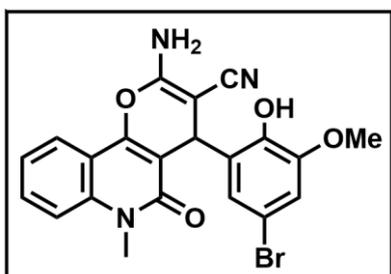
Кристаллографические данные соединения **9e** были депонированы в кембриджский банк структурных данных органических соединений, номер ссылки CCDC 1028972.



2-Амино-5,6-дигидро-4-(2-гидрокси-3,5-дихлорфенил)-6-метил-5-оксо-4H-пирано[3,2-с]хинолин-3-карбонитрил (13f): белый осадок; выход 95% (1.97 г); т. пл. 254-256 °С; ИК (KBr): 3355, 3203, 2212, 1679, 1578, 1459, 1386, 1320, 1232, 1153 cm^{-1} ; HRMS

(ESI): 436.0211 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{NaO}_3^+$: 436.0226; MS

(EI): m/z (%) = 415 (19, M^+), 413 (30, M^+), 378 (13), 330 (16), 252 (100), 238 (54), 211 (46), 175 (61), 146 (27), 104 (21); ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 3.57 (с, 3H, Me), 4.85 (с, 1H, CH), 7.05 (с, 1H, Ar), 7.33 (с, 2H, NH_2), 7.35-7.44 (м, 2H, Ar), 7.60 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H, Ar), 7.69-7.75 (м, 1H, Ar), 8.03 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, Ar), 9.95 (уш. с, 1H, OH); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 29.5, 33.3, 55.7, 107.4, 112.8, 115.1, 119.6, 122.2, 122.3, 122.4, 123.1, 127.5, 128.0, 131.8, 134.5, 138.4, 150.0, 150.9, 159.5, 160.4.



2-Амино-5,6-дигидро-4-(5-бром-2-гидрокси-3-метоксифенил)-6-метил-5-оксо-4H-пирано[3,2-с]хинолин-3-карбонитрил (13g): Белый осадок; выход 92% (2.09 г); т. пл. 263-264 °С; ИК (KBr): 3328, 3197, 2203, 1676, 1617, 1586, 1384, 1306,

1248, 1155 cm^{-1} ; HRMS (ESI): 478.0188 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{NaO}_4^+$: 478.0197; MS (EI): m/z (%) = 455 (13, M^+), 453 (12, M^+), 372 (16), 278 (91), 252 (97), 175 (100), 146 (45), 132 (34), 104 (33), 77 (28); ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 3.54 (с, 3H, Me), 3.75 (с, 3H, MeO), 4.75 (с, 1H, CH), 6.72 (с, 1H, Ar), 6.95 (с, 1H, Ar), 7.16 (с, 2H, NH_2), 7.36-7.41 (м, 1H, Ar), 7.57 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H, Ar), 7.68-7.73 (м, 1H, Ar), 8.02 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, Ar), 8.95 (с, 1H, OH); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 29.3, 32.8, 56.1, 107.8, 109.5, 112.8, 113.2, 115.0, 119.9, 121.2, 122.2 (2C), 123.6, 131.5, 132.0, 138.5, 143.9, 148.8, 150.7, 159.3, 160.1.

Выводы

1. Предложены и осуществлены мультикомпонентные “on-solvent” процессы трансформации салициловых альдегидов и С-Н кислот, инициированные основаниями, в интервале температур 20-78 °С; проведено систематическое исследование трансформации салициловых альдегидов и С-Н кислот в фармакофорные би- и трициклические гетероциклические системы под действием оснований. В качестве основных химических стадий эти процессы включают реакции Кневенагеля и Михаэля, с последующей циклизацией.
2. Реализованы следующие мультикомпонентные трансформации салициловых альдегидов и С-Н кислот в функционально замещенные 2-амино-4*H*-хромены с высокими выходами:
 - а) салициловых альдегидов, малонитрила и 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она в 2-амино-4-(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2*H*-пиран-3-ил)-4*H*-хромен-3-карбонитрилы. Соединения этого типа используются при лечении артритов различных типов и применяются в терапии многих видов рака,
 - б) салициловых альдегидов, циклических кетонов и 2-х эквивалентов малонитрила в 4-[2-(дицианометил)циклические или гетероциклические]-2-амино-4*H*-хромены – класс соединений, обладающих противоопухолевой, противораковой, спазмолитической и антианафилактической активностью.
3. Осуществлена псевдо-четырёхкомпонентная трансформация изатинов, циклических кетонов и 2-х молекул малонитрила в замещенные спиро[индол-3,1'-нафталин]-2',2',4'-трикарбонитрилы – класс соединений, применяющихся в профилактике и лечении раковых заболеваний, а также являющихся ингибиторами гистон метилтрансферазы Pr-Set7.
4. Осуществлена мультикомпонентная трансформация салициловых альдегидов, малонитрила и 4-гидрокси-1-метилхинолин-2(1*H*)-она в

замещенные пирано[3,2-*c*]хинолины – новый класс соединений с потенциальной противовоспалительной и противораковой активностью.

5. Принципиально новым “on-solvent” методом из простых соединений – салициловых альдегидов или изатина, малонитрила и С-Н кислот получены би- и трициклические гетероциклические системы, активно взаимодействующие с биологическими рецепторами, проявляющие фармакологические свойства и широко известные как "privileged medicinal scaffolds".

Список литературы

1. Nicolaou, K. C.; Hanks, R.; Hartwig, W. "Handbook of Combinatorial Chemistry. Drugs, Catalysts, Materials", Eds. Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
2. Zhu, J.; Bienayme H. "Multicomponent Reactions", Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
3. Tanaka K., Toda F. "Solvent-Free Organic Synthesis". // *Chem. Rev.*; **2000**; *100*(3); 1025-1074.
4. Chanda A., Fokin V. V. "Organic Synthesis «On-Water»". // *Chem. Rev.*; **2009**, *109*(2); 725–748.
5. Orru, R. V. A.; Ruijter E. "Synthesis of Heterocycles via Multicomponent Reactions I, II". Eds. Springer, New York, **2010**.
6. Вашков В. И., Сухова, М. Н., Кербабаяев, Э. Б., Шнайдер, Е. В. "Инсектициды и их применение в медицинской практике"; М., **1965**.
7. Johansen, L.; Owens, C.; Mawhinney, C.; Chappell, T.W.; Brown, A.T.; Frank, M.G.; Altmeyer, R. "Compositions and methods for treatment of viral diseases". Pat. Appl., **2008**; WO 2008/33466.
8. Zhao, W.-Q.; Alkon, D.L. "Abnormalities of Phosphatase 2A (PP2A) for Diagnosis and Treatment of Alzheimer's Disease". Pat. Appl., **2002**; WO 02/067764.
9. Gourdeau, H.; Leblond, L.; Hamelin, B.; Desputeau, C.; Dong, K.; Kianicka, I.; Custeau, D.; Boudreau, C.; Geerts, L.; Cai, S.-X.; Drewe, J.; Labrecque, D.; Kasibhatla, S.; Tseng, B. "Antivascular and antitumor evaluation of 2-amino-4-(3-bromo-4,5-dimethoxy-phenyl)-3-cyano-4*H*-chromenes, a novel series of anticancer agents". *Mol. Cancer Ther.* **2004**; *3*; 1375–1383.
10. Skommer, J.; Wlodkovic, D.; Mättö, M.; Eray, M.; Pelkonen J. "HA14-1, a small molecule Bcl-2 antagonist, induces apoptosis and modulates action of selected anticancer drugs in follicular lymphoma B cells". // *Leukemia res.*; **2006**; *30*; 322-331.

11. Ramon, D. J.; Yus, M. "Asymmetric Multicomponent Reactions (AMCRs): The New Frontier". // *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2005**; *44*; 1602-1634.
12. Pellissier, H. "Stereocontrolled Domino Reactions". *Chem. Rev.*; **2013**; *113*; 442-524.
13. Dictionary of Natural Products, version 14.1, Chapman & Hall/CRC Informa; London, **2005**.
14. Roudier, J. F.; Foucaud, A. "A convenient synthesis of 4*H*-chromenes". // *Synthesis*; **1984**; 159-160.
15. Costa, M.; Areias, F.; Abrunhosa, L.; Venancio, A.; Proenca, F. "The condensation of salicylaldehydes and malononitrile revisited: synthesis of new dimeric chromene derivatives". // *J. Org. Chem.*; **2008**; *73*; 1954-1962.
16. Kulkarni, M. A.; Pandit, K. S.; Desai, U. V.; Lad, U. P.; Wadgaonkar, P. P. "Diethylamine: a smart organocatalyst in eco-safe and diastereoselective synthesis of medicinally privileged 2-amino-4*H*-chromene scaffold at ambient temperature". // *C. R. Chimie*; **2013**; *16*; 689-695.
17. Elinson, M. N.; Medvedev, M. G.; Ilovaisky, A. I.; Merkulova, V. M.; Zaimovskaya, T. A.; Nikishin, G. I. "Solvent-free cascade assembling of salicylic aldehydes and malononitrile: rapid and efficient approach to 2-amino-4*H*-chromene scaffold". // *Mendeleev Commun.*; **2013**; *23*; 94-95.
18. Panja S. K., Dwivedi N., Saha S. "First report of application of simple molecular complexes a catalyst for Knoevenagel condensation". // *RSC Adv.*; **2015**; *5*; 65526-65531.
19. Fujimoto, A.; Sakurai, A. "A new selective preparation of 4*H*-chromenes by reaction of alkyl cyanoacetate with 3,5-dibromosalicylaldehyde in the presence of ammonium acetate". // *Synthesis*; **1977**; 871-872.
20. Elinson, M. N.; Nasybullin, R. F.; Ryzhkov, F. V.; Zaimovskaya, T. A.; Egorov, M. P. "Solvent-free cascade assembling of salicylaldehydes and cyanoacetates: fast and efficient approach to medicinally relevant 2-amino-4*H*-chromene scaffold". // *Monatsh. Chem.*; **2014**; *145*; 605-610.

21. Eiden, F.; Gerstlauer, C. "Darstellung und Reaktionen von Formyl-tetrahydrocannabinol-Derivaten". // *Arch. Pharm.*; **1982**; 315; 551-561.
22. Pyrko A. N. "Synthesis of tetra- and octahydroxanthene derivatives by the condensation of dimedone with aromatic aldehydes". // *Chem. Heterocyclic Comp.*, **1996**; 32; 635-645.
23. Elinson, M. N.; Sokolova, O. O.; Nasybullin, R. F.; Zaimovskaya, T. A.; Egorov, M. P. "Efficient non-catalytic synthesis of substituted 2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-xanthen-1-ones from salicylaldehydes and dimedone". // *Mend. Commun.*; **2015**; 25; 19-20.
24. O'Callaghan, C. N.; McMurry, T. B.; O'Brien, J. E. "Synthetic reactions of 2-(2-amino-3-cyano-4*H*-[1]benzopyran-4-yl)propane-1,3-dinitrile with reactive methylene compounds". // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*; **1995**; 417-420.
25. Yadav, S.; Srivastava, M.; Rai, P.; Singh, J.; Tiwari, K.P.; Singh, J. "Visible light induced, catalyst free, convenient synthesis of chromene nucleus and its derivatives using water-ethanol mixture as a solvent". // *New J. Chem.*; **2015**; 39; 4556-4561.
26. Yu, N.; Aramini, J. M.; Germann, M. W.; Huang, Z. "Reactions of salicylaldehydes with alkyl cyanoacetates on the surface of solid catalysis: synthesis of 4*H*-chromene derivatives". // *Tetrahedron Lett.*; **2000**; 41; 6993-6996.
27. Curini, M.; Epifano, F.; Chimichi, S.; Montanari, F.; Nocchetti, M.; Rosati, O. "Potassium exchanged layered zirconium phosphate as catalyst in the preparation of 4*H*-chromenes". // *Tetrahedron Lett.*; **2005**; 46; 3497-3499.
28. Figueroa-Villar, J. D.; Cruz, E. R.; dos Santos, N. L. "Synthesis of oxadeazaflavines from barbituric acid and aromatic aldehydes". // *Synth. Commun.*; **1992**; 22; 1159-1164.
29. Qingfang, C.; Qifa, W.; Ting, T.; Mingxiao, W.; Na, C. "Synthesis and *in vitro* Antibacterial Activities of 5-(2,3,4,5-Tetrahydro-1*H*-chromeno[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl)pyrimidione Derivatives". // *Chin. J. Chem.*; **2012**; 30; 386-390.

30. Zeng, L. Y.; Lv, M. F.; Chun, C. "Iodine catalyzed synthesis of the chromene derivatives in one-pot". // *Chin. Chem. Lett.*; **2012**; 23; 1347-1351.
31. Ganesan, A.; Kothandapani, J.; Subramaniapillai, S. G. "Extending the scope of oleic acid catalysis in diversity-oriented synthesis of chromene and pyrimidine based scaffolds". // *RSC Adv.*; **2016**; 6; 20582.
32. Zoorob, H. H.; Abou-El Zahab, M. M.; Abdel-Mohib, M.; Ismail, M. A. "Peculiar Reaction Behaviour of Barbituric Acid Derivatives towards Aromatic Amines". *Tetrahedron*; **1996**; 52; 10147-10158.
33. Shaterian, H. R.; Hosseinian, A.; Ghashang, M. "Reaction in Dry Media: Silica Gel Supported Ferric Chloride Catalyzed Synthesis of 1,8-Dioxo-octahydroxanthene Derivatives". // *Phosphorus sulfur silicon relat. elem.*; **2008**; 183; 3136-3144.
34. Mulakayala, N.; Murthy, P. V. N. S.; Rambabu, D.; Aeluri, M.; Raju, A.; Krishna, G. R.; Reddy, C. M.; Prasad, K. R. S.; Chaitanya, M.; Kumar, C. S.; Basaveswara Rao, M. V.; Pal, M. "Catalysis by molecular iodine: A rapid synthesis of 1,8-dioxo-octahydroxanthenes and their evaluation as potential anticancer agents". // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*; **2012**; 22; 2186-2191.
35. Nasreen, A. "Cupric Nitrate Catalyzed Efficient and Facile Synthesis of 1,8-Dioxo-octahydroxanthene Derivatives". // *Asian J. Chem.*; **2013**; 25; 7535-7538.
36. Mosaddegh, E.; Hosseininasab, F. A.; Hassankhani, A. "Eggshell/Fe₃O₄ nanocomposite: A novel magnetic nanoparticles coated on porous ceramic eggshell waste as an efficient catalyst in the synthesis of 1,8-dioxo-octahydroxanthene". // *RSC Adv.*; **2015**; 5; 106561-106567.
37. Gong, K.; Wang, H.; Wang, S.; Wang, Y.; Chen, J. "Efficient synthesis of 1,8-dioxo-octahydroxanthenes catalyzed by β -cyclodextrin grafted with butyl sulfonic acid in aqueous media" // *Chin. J. Cat.*; **2015**; 36; 1249-1255.
38. Suresh Kuarm, B.; Venu Madhav, J.; Vijaya Laxmi, S.; Rajitha, B.; Thirupathi Reddi, Y.; Narsimha Reddi, P.; Crooks, P. A. "Cellulose Sulfuric

- Acid: An Efficient Biodegradable and Recyclable Solid Acid Catalyst for the Synthesis of 1-Oxohexahydroxanthene". // *Synth. Commun.*; **2011**; *41*; 1719-1724.
39. Prasad, D.; Preetam, A.; Mahendra, N. "L-Proline-accelerated, eco-friendly synthesis of 9-substituted-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-xanthen-1-ones under mild conditions". // *C. R. Chimie*; **2013**; *16*; 1153-1157.
40. Tajbakhsh, M.; Heidary, M.; Hosseinzadeh, R. "Nano Fe/NaY zeolite: an efficient and reusable solid-supported catalyst for synthesis of 1-oxohexahydroxanthene and tetraketone derivatives". // *Res. Chem. Intermed.*; **2016**; *42*; 1425-1439.
41. Tajbakhsh, M.; Heidary, M.; Hosseinzadeh, R.; Amiri, M. A. "FeCl₃·6H₂O as a green and readily available catalyst for the synthesis of 1-oxohexahydroxanthenes by the condensation of salicylaldehydes with 1,3-diketones in aqueous media". // *Tetrahedron Lett.*; **2016**; *57*; 141-145.
42. Akbarzadeh, A.; Taheri, M.; Zare, M. "One Pot Synthesis Of 3-Methyl-1-Phenyl-4-(3'-Methyl-1-Phenyl-4',5'-Dihydro-5'-Oxopyrazol-4'-yl)-Pyrazolo[5,4-*d*]-4*H*-1-Benzopyran Derivatives". // *J. Chem. Soc. Pac.*; **2015**; *37*; 342-347.
43. Sobhani, S.; Safaei, E.; Hasaninejad, A.-R.; Rezazade, S. "An eco-friendly procedure for the efficient synthesis of bis(indolyl)methanes in aqueous media". // *J. Organomet. Chem.*; **2009**; *694*; 3027-3031.
44. Phatangare, K. R.; Padalkar, V. S.; Gupta, V. D.; Patil, V. S.; Umape, P. G.; Sekar, N. "Phosphomolybdic Acid: An Efficient and Recyclable Solid Acid Catalyst for the Synthesis of 4,4'-(Arylmethylene)bis(1*H*-pyrazol-5-ols)". // *Synth. Commun.*; **2012**; *42*; 1349-1358.
45. Zolfigol, M. A.; Ayazi-Nasrabadi, R.; Bagheri, S. "Synthesis and characterization of two novel biological-based nano organo solid acids with urea moiety and their catalytic applications in the synthesis of 4,4'-(arylmethylene)bis(1*H*-pyrazol-5-ol), coumarin-3-carboxylic acid and cinnamic

- acid derivatives under mild and green conditions”. // *RSC Adv.*; **2015**; 5; 71942-71954.
46. Zang, H.; Su, Q.; Guo, S.; Mo, Y.; Cheng, B. “An Efficient One-pot Synthesis of Pyrazolone Derivatives Promoted by Acidic Ionic Liquid”. // *Chin. J. Chem.*; **2011**; 29; 2202-2204.
47. Elinson, M. N.; Ilovaisky, A. I.; Merkulova, V. M.; Belyakov, P. A.; Chizhov, A. O.; Nikishin, G. I. “Solvent-free cascade reaction: direct multicomponent assembling of 2-amino-4*H*-chromene scaffold from salicylaldehyde, malononitrile or cyanoacetate and nitroalkanes”. // *Tetrahedron*; **2010**; 66; 4043-4048.
48. Elinson, M. N.; Ryzhkov, F. V.; Nasybullin, R. F.; Zaimovskaya, T. A.; Egorov, M. P.; “Sodium acetate catalyzed multicomponent approach to medicinally privileged 2-amino-4*H*-chromene scaffold from salicylaldehydes, malononitrile and cyanoacetates”. // *Mend. Commun.*; **2014**; 24; 170-172.
49. Alizadeh, A.; Sedighian, H.; Ghanbaripour, R. “An Approach to the Synthesis of 7-Amino-6-imino-9-phenyl-6*H*-benzo[*c*]chromene-8-carbonitrile Derivatives via a Three-Component Reaction under Ultrasonic Irradiation”. // *Helv. Chim. Acta*; **2014**; 97; 447-452.
50. Elinson, M. N.; Nasybullin, R. F.; Ryzhkov, F. V.; Egorov, M. P. “Solvent-free and ‘on-water’ multicomponent assembling of salicylaldehydes, malononitrile and 3-methyl-2-pyrazolin-5-one: A fast and efficient route to the 2-amino-4-(1*H*-pyrazol-4-yl)-4*H*-chromene scaffold”. // *C. R. Chimie*; **2014**; 17; 437-442.
51. Kamel, M. M. “Convenient Synthesis, Characterization, Cytotoxicity and Toxicity of Pyrazole Derivatives”. // *Acta Chim. Sloven.*; **2015**; 62; 136-151.
52. Babu, T. H.; Perumal, P. T. “A Simple Method for the Synthesis of Functionalised Chromenes via Vinylogous Michael Addition of α,α -Dicyanoalkenes on Iminocoumarin Derivatives”. // *Synlett*; **2011**; 3; 341-344.

53. Mossadegh, E.; Hassankhani A. "Preparation and characterization of nano-CaO based on eggshell waste: Novel and green catalytic approach to highly efficient synthesis of pyrano[4,3-*b*]pyrans". // *Chinese Journal of Catalysis*; **2014**; 35; 351-356.
54. Zolfigol, M. A.; Bahrami-Nejad, N.; Afsharnadery, F.; Bagheri, S. "1-Methylimidazolium tricyanomethanide {[HMIM]C(CN)₃} as a nano structure and reusable molten salt catalyst for the synthesis of tetrahydrobenzo[*b*]pyrans via tandem Knoevenagel-Michael cyclocondensation and 3,4-dihydropyrano[*c*]chromene derivatives". // *J. Mol. Liq.*; **2016**; 221; 851-859.
55. Zolfigol, M. A.; Safaiee, M.; Bahrami-Nejad, N. "Dendrimeric magnetic nanoparticle cores with Co-phthalocyanine tags and their application in the synthesis of tetrahydrobenzo[*b*]pyran derivatives". // *New J. Chem.*; **2016**; 40; 5071-5079.
56. Goli-Jolodar, O.; Shirini, F.; Seddighi, M. "Succinimidinium hydrogensulfate ([H-Suc]HSO₄) as an efficient ionic liquid catalyst for the synthesis of 5-arylidene-pyrimidine-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trione and pyrano-pyrimidinones derivatives". // *J. Iran. Chem. Soc.*; **2016**; 13; 457-463.
57. Abedini, M.; Shirini, F.; Mohammad-Alinejad, O. J.; Seddighi, M.; Goli-Jolodar, O. "Succinimidinium *N*-sulfonic acid hydrogen sulfate as an efficient ionic liquid catalyst for the synthesis of 5-arylmethylene-pyrimidine-2,4,6-trione and pyrano[2,3-*d*]pyrimidinone derivatives". // *Res. Chem. Intermed.*; **2016**; 42; 4443-4458.
58. Bhupathi, R.; Madhu, B.; Devi, B. R.; Reddy, Ch. V. R.; Dubey, P. K. "DBU acetate mediated: one-pot multi component syntheses of dihydropyrano[3,2-*c*]quinolones". *J. Het. Chem.*; **2016**; 53; 1911-1916.
59. "Organic electrochemistry" (Ed.: Lund, H.). // Marcel Dekker Inc.; New York; **2000**.

60. Niyazimbetov, M. E.; Evans, D. H.; “The utility of carbanions and heteroatom-anions in electroorganic synthesis”. // *Tetrahedron*; **1993**; 49; 43; 9627-9688.
61. Elinson, M. N.; Dorofeev, A.S.; Fedukovich, S. K.; Nasybullin, R. F.; Gorbunov, S. V.; Nikishin, G. I. “Electrocatalytic chain transformation of salicylaldehydes and malononitrile into substituted 4*H*-chromenes”. // *Electrochem. Commun.*; **2006**; 8; 1567-1571.
62. Федукович, С. К.; Элинсон, М. Н.; Дорофеев, А. С.; Горбунов, С. В.; Насыбуллин, Р. Ф.; Степанов, Н. О.; Никишин, Г. И. “Электрокаталитическая цепная трансформация салицилового альдегида и С-Н кислот в замещенные 4*H*-хромены”. // *Изв. АН Сер. Хим.*; **2008**; 582-588.
63. Elinson, M. N.; Dorofeev, A. S.; Fedukovich, S. K.; Gorbunov, S. V.; Nasybullin, R. F.; Stepanov, N. O.; Nikishin, G. I. “Electrochemically induced chain transformation of salicylaldehydes and cyanoacetates into substituted 4*H*-chromenes”. // *Tetrahedron Lett.*; **2006**; 47; 7629-7633.
64. Elinson, M. N.; Gorbunov, S. V.; Vereshchagin, A. N.; Nasybullin, R. F.; Goloveshkin, A. S.; Bushmarinov, I. S.; Egorov, M. P. “Chemical and electrocatalytic cascade cyclization of salicylaldehyde with three molecules of malononitrile: ‘one-pot’ simple and efficient way to the chromeno[2,3-*b*]pyridine scaffold”. // *Tetrahedron*; **2014**; 70; 8559-8563.
65. Elinson, M. N.; Dorofeev, A. S.; Miloserdov, F. M.; Ilvovaisky, A. I.; Fedukovich, S. K.; Belyakov, P. A.; Nikishin, G. I. “Catalysis of Salicylaldehydes and Two Different C-H Acids with Electricity: First Example of an Efficient Multicomponent Approach to the Design of Functionalized Medicinally Privileged 2-Amino-4*H*-Chromene Scaffold”. // *Adv. Synth. Catal.*; **2008**; 350; 591-601.

66. Elinson, M. N.; Nasybullin, R. F.; Nikishin, G. I. "Electrocatalytic fast and efficient multicomponent approach to medicinally relevant (2-amino-4*H*-chromene-4-yl)phosphonate scaffold". // *Heteroatom. Chem.*; **2013**; *24*; 398-403.
67. Серия монографий Interbioscreen, "Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов" под редакцией В.Г. Карцева. // IBS Press; **2003**.
68. Vereshchagin, A. N.; Elinson, M. N.; Ryzhkov, F. V.; Nasybullin, R. F.; Bobrovsky, S. I.; Goloveshkin, A. S.; Egorov, M. P. "Multicomponent assembling of salicylaldehydes, malononitrile, and 4-hydroxy-6-methyl-2*H*-pyran-2-one: A fast and efficient approach to medicinally relevant 2-amino-4*H*-chromene scaffold". // *C. R. Chimie*; **2015**; *18*; 1344-1349.
69. Sarkar, A.; Santra, S.; Kundu, S. K.; Hajra, A.; Zyryanov, G. V.; Chupakhin, O. N.; Charushin, V. N.; Majee, A. "A decade update on-solvent and catalyst-free neat organic reactions: a step forward towards sustainability". // *Green Chem.*; **2016**; *18*; 4475-4525.
70. Wender, P. A.; Handy, S.; Wright, D. L. "Towards the ideal synthesis". // *Chem. Ind.*; London, **1997**; 765-774.
71. Gaich T., Baran, P. S. "Aiming for the Ideal Synthesis". // *J. Org. Chem.*; **2010**; *75*; 4657-4673.
72. Patai, S.; Israeli, Y. "The kinetics and mechanisms of carbonyl-methylene condensations. Part VI. The reaction of malononitrile with aromatic aldehydes in water". // *J. Chem. Soc.*; **1960**; 2025-2030.
73. Anderson, D. R.; Hedge, S.; Reinhar, E.; Gomez, L.; Vernier, W. F.; Lee, L.; Liu, S.; Sambandam, A.; Snider, P. A.; Masih, L. "Aminocyanopyridine inhibitors of mitogen activated protein kinase-activated protein kinase 2 (MK-2)". // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*; **2005**; *15*; 1587-1590.
74. Kemnitzer, W.; Drewe, J.; Jiang, S.; Zhang, H.; Wang, Y.; Zhao, J.; Jia, S.; Herich, J.; Labreque, D.; Storer, R.; Meerovitch, K.; Bouffard, D.; Rej, R.; Denis, R.; Blais, C.; Lamothe, S.; Attardo, J.; Gourdeau, H.; Tseng, B.; Kasibhatla, S.; Cai, S.X. "Discovery of 4-aryl-4*H*-chromenes as a new series of apoptosis

- inducers using a cell- and caspase-based high-throughput screening assay. 1. Structure-activity relationship of the 4-aryl group". // *J. Med. Chem.*; **2004**; 47; 6299-6310.
75. Kemnitzer, W.; Kasibhatla, S.; Jiang, S.; Zhang, H.; Zhao, J.; Jia, S.; Xu, L.; Crogan-Grandy, C.; Denis, R.; Barriault, N.; Vaillancourt, L.; Charron, S.; Dodd, J.; Attardo, G.; Labreque, D.; Lamothe, S.; Gourdeau, H.; Tseng, B.; Drewe, J.; Cai, S. X. "Discovery of 4-aryl-4*H*-chromenes as a new series of apoptosis inducers using a cell- and caspase-based high-throughput screening assay. 2. Structure-activity relationship of the 7- and 5-, 6-, 8-positions". // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*; **2005**; 15; 4745-4751.
76. Elinson, M. N.; Vereshchagin, A. N.; Bobrovsky, S. I.; Nasybullin, R. F.; Ilovaisky, A. I.; Merkulova, V. M. "Pseudo four-component reaction of salicylaldehydes and cyclic ketones with two molecules of malononitrile: A facile and efficient way to synthesize 4-[2-(dicyanomethylene)cyclic or heterocyclic]-2-amino-4*H*-chromenes". // *C. R. Chimie*; **2016**; 19; 293-298.
77. Elinson, M. N.; Vereshchagin, A. N.; Nasybullin, R. F.; Bobrovsky, S. I.; Ilovaisky, A. I.; Merkulova, V. M.; Bushmarinov, I. S.; Egorov, M. P. "General approach to a spiro indole-3,1'-naphthalene tetracyclic system: stereoselective pseudo four-component reaction of isatins and cyclic ketones with two molecules of malononitrile". // *RSC Adv.*; **2015**; 5; 50421-50424.
78. Williams, R. M.; Cox, R. J. "Paraherquamides, Brevianamides, and Asperparalines: Laboratory Synthesis and Biosynthesis. An Interim Report". // *Acc. Chem. Res.*; **2003**; 36; 127-139.
79. Cui, C. B.; Kakeya, H.; Osada, H. "Novel mammalian cell cycle inhibitors, spirotryprostatins A and B, produced by *Aspergillus fumigatus*, which inhibit mammalian cell cycle at G2/M phase". // *Tetrahedron*; **1996**; 52; 12651-12666.
80. Cui, C. B.; Kakeya, H.; Osada, H. "Spirotryprostatin B, a Novel Mammalian Cell Cycle Inhibitor Produced by *Aspergillus fumigatus*". // *J. Antibiot.*; **1996**; 49; 832-835.

81. Leclercq, J.; de Pauw-Gillet, M. C.; Bassleer, R.; Angenot, L. "Screening of cytotoxic activities of *Strychnos* alkaloids (methods and results)". // *J. Ethnopharmacol.*; **1986**; *15*; 305-316.
82. Alper, P. B.; Meyers, C.; Lerchner, A.; Siegel, D. R.; Carreira, E. M. "Facile, Novel Methodology for the Synthesis of Spiro[pyrrolidin-3,3'-oxindoles]: Catalyzed Ring Expansion Reactions of Cyclopropanes by Aldimines". // *Angew. Chem., Int. Ed.*; **1999**; *38*; 3186-3189.
83. Galliford, C. V.; Scheidt, K. A. "Pyrrolidinyl-Spirooxindole Natural Products as Inspirations for the Development of Potential Therapeutic Agents". // *Angew. Chem., Int. Ed.*; **2007**; *46*; 8748-8758.
84. Chen, W.-B.; Wu, Z.-J.; Cun, Q.-L.; Zhang, X. M.; Yuan, W.-C. "Highly Enantioselective Construction of Spiro[4*H*-pyran-3,3'-oxindoles] Through a Domino Knoevenagel/Michael/Cyclization Sequence Catalyzed by Cupreine". // *Org. Lett.*; **2010**; *12*; 3132-3135.
85. Xia, M.; Ma, R.-Z. "Recent Progress on Routes to Spirooxindole Systems Derived from Isatin". // *J. Heterocycl. Chem.*; **2014**; *51*; 539-554.
86. Tatsuhiko, K.; Toshiya, T.; Takeshi, K.; Yoichiro, W.; Akira, S.; Yoshifumi, F. "Pr-set7 inhibitor". Pat. Appl., **2011**; WO 2011/010715 A1.
87. Babu, T. H.; Joseph, A. A.; Muralidharan, D.; Perumal, P. T. "A novel method for the synthesis of functionalized spirocyclic oxindoles by one-pot tandem reaction of vinyl malononitriles with isatylidene malononitriles". // *Tetrahedron Lett.*; **2010**; *51*; 994-996.
88. Babu, T. H.; Karthik, K.; Perumal, P. T. "A Facile, One-Pot Synthesis of Functionalized Spiro-Oxindoles via Vinylogous Aldol Reaction of Vinyl Malononitriles with Isatin Derivatives in Aqueous Media". // *Synlett*; **2010**; *7*; 1128-1132.
89. Elinson, M. N.; Ilovaisky, A. I.; Merkulova, V. M.; Barba, F.; Batanero, B. "General approach to spiroacenaphthylene pentacyclic systems: direct multicomponent assembling of acenaphthenequinone and cyclic carbonyl

compounds with two molecules of malononitrile”. // *Tetrahedron*; **2013**; *69*; 7125-7130.

90. Elinson, M. N.; Ilovaisky, A. I.; Dorofeev, A. S.; Merkulova, V. M.; Stepanov, N. O.; Miloserdov, F. M.; Ogibin, Y. N.; Nikishin, G. I. “Electrocatalytic multicomponent transformation of cyclic 1,3-diketones, isatins, and malononitrile: facile and convenient way to functionalized spirocyclic (5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-chromene)-4,3'-oxindole system”. // *Tetrahedron*; **2007**; *63*; 10543-10548.

91. Elinson, M. N.; Ilovaisky, A. I.; Merkulova, V. M.; Demchuk, D. V.; Belyakov, P. A.; Ogibin, Y. N.; Nikishin, G. I. “The electrocatalytic cascade assembling of isatins, malononitrile and *N*-alkyl barbiturates: An efficient multicomponent approach to the spiro[indole-3,5'-pyrano[2,3-*d*]pyrimidine] framework”. // *Electrochim. Acta*; **2008**; *53*; 8346-8350.

92. Elinson, M. N.; Dorofeev, A. S.; Miloserdov, F. M.; Nikishin, G. I. “Electrocatalytic multicomponent assembling of isatins, 3-methyl-2-pyrazolin-5-ones and malononitrile: facile and convenient way to functionalized spirocyclic [indole-3,4'-pyrano[2,3-*c*]pyrazole] system”. // *Mol. Diversity*; **2009**; *13*; 47-52.

93. Elinson, M. N.; Merkulova, V. M.; Ilovaisky, A. I.; Demchuk, D. V.; Belyakov, P. A.; Nikishin, G. I. “Electrochemically induced multicomponent assembling of isatins, 4-hydroxyquinolin-2(1*H*)-one and malononitrile: a convenient and efficient way to functionalized spirocyclic [indole-3,4'-pyrano[3,2-*c*]quinoline] scaffold”. // *Mol. Diversity*; **2010**; *14*; 833-839.

94. Elinson, M. N.; Ilovaisky, A. I.; Merkulova, V. M.; Zaimovskaya, T. A.; Nikishin, G. I. “Non-catalytic thermal multicomponent assembling of isatin, cyclic CH-acids and malononitrile: an efficient approach to spirooxindole scaffold”. // *Mendeleev Commun.*; **2012**; *22*; 143-144.

95. Vereshchagin, A. N.; Elinson, M. N.; Nasybullin, R. F.; Ryzhkov, F.V.; Bobrovsky, S.I.; Bushmarinov, I. S.; Egorov, M. P. “One-pot ‘on-solvent’ multi-

component protocol for the synthesis of medicinally relevant pyrano[3,2-*c*]quinoline scaffold”. // *Helv. Chim. Acta*; **2015**; 98;1104-1114.

96. Elinson, M. N.; Nasybullin, R. F.; Nikishin, G. I. “Electrocatalytic Fast and Efficient Multicomponent Approach to Medicinally Relevant Pyrano[3,2-*c*]quinoline Scaffold”. // *J. Electrochem. Soc.*; **2013**; 160; G3053-G3057.

97. Michael, J. P. “Quinoline, quinazoline and acridone alkaloids”. // *Nat. Prod. Rep.*; **2008**; 25; 166-187.

98. Chen, I.-S.; Tsai, I.-W.; Teng, C.-M.; Chen, J.-J.; Chang, I.-L.; Ko, F.-N.; Lu, M. C.; Pezzuto, J. M. “Pyranoquinoline Alkaloids From *Zanthoxylum Simulans*”. // *Phytochemistry*; **1997**; 46; 525-529.

99. Brader, G.; Bacher, M.; Greger, H.; Hofer, O. “Pyranoquinolones and acridones from *veprisbilocularis*”. // *Phytochemistry*; **1996**; 42; 881-884.

100. Chen, I.-S.; Wu, S.-J.; Tsai, I.-L.; Wu, T.-S.; Pezzuto, J. M.; Lu, M. C.; Chai, H.; Suh, N.; Teng, C.-M. “Chemical and bioactive constituents from *Zanthoxylum simulans*”. // *J. Nat. Prod.*; **1994**; 57; 1206-1211.

101. Kamperdick, C.; Van, N. H.; Sung, T. V.; Adam, G. “Bisquinolinone alkaloids from *Melicope ptelefolia*”. // *Phytochemistry*; **1999**; 50; 177-181.

102. Magedov, I. V.; Manpadi, M.; Ogasawara, M. A.; Dhawan, A. S.; Rodelj, S.; Van Slambrouck, S.; Steelant, W. F. A.; Evdokimov, N. M.; Uglinskii, P. Y.; Elias, E. M.; Knee, E. J.; Tongwa, P.; Antipin, M. Y.; Kornienko, A. “Structural Simplification of Bioactive Natural Products with Multicomponent Synthesis. 2. Antiproliferative and Antitubulin Activities of Pyrano[3,2-*c*]pyridones and Pyrano[3,2-*c*]quinolones”. *J. Med. Chem.*; **2008**; 51; 2561-2570.

103. Kornienko, A.; Magedov, I. V.; Rogelj, S. “Pyrano[3,2-*c*]pyridones and Related Heterocyclic Compounds as Pharmaceutical Agents for Treating Disorders Responsive to Apoptosis, Antiproliferation or Vascular Disruption, and the Use Thereof”. Pat. Appl., **2009**; US 2009/0247566 A1.

104. Baghbanian, S. M.; Rezaei, N.; Tashakkorian, H. “Nano zeolite clinoptilolite as a highly efficient heterogeneous catalyst for the synthesis of

- various 2-amino-4*H*-chromene derivatives in aqueous media”. // *Green Chem.*; **2013**; *15*; 3446-3458.
105. Lakshmi, N. V.; Kiruthika, S. E.; Perumal, P. T. “A Rapid and Efficient Access to 4-Substituted 2-Amino-4*H*-chromenes Catalyzed by InCl₃”. // *Synlett*; **2011**; *10*; 1389-1394.
106. Pourjavadi, A.; Hosseini, S. H.; Meibody, S. A. A.; Hosseini, S. T. “Poly (basic ionic liquid) coated magnetic nanoparticles: High-loaded supported basic ionic liquid catalyst”. // *C. R. Chimie*; **2013**; *16*; 906-911.
107. Kanagaraj, K.; Pitchumani, K. “Solvent-free multicomponent synthesis of pyranopyrazoles: per-6-amino-β-cyclodextrin as a remarkable catalyst and host”. // *Tetrahedron Lett.*; **2010**; *51*; 3312-3316.
108. Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, A. K.; Puschmann, H. “*OLEX2*: a complete structure solution, refinement and analysis program”. // *Appl. Cryst.*; **2009**; *42*; 339-341.
109. Sheldrick, G. “A short history of *SHELX*”. // *Acta Cryst. Sect. A*; **2008**; *64*; 112-122.